

I. Etiología y fisiopatogenia

FACTORES GENÉTICOS

Respecto al papel de los factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia, a pesar de que numerosos datos sugieren la importancia de este hecho, aún genera controversia debido a la existencia de una discordancia sustancial de su frecuencia en gemelos monocigóticos, lo que también indica la importancia de los factores ambientales a que se hace referencia.

En un meta-análisis, se determinó que el peso específico que tiene la herencia en la aparición del trastorno es de 81%, en tanto que se ha calculado, con menos evidencias, que el peso de los aspectos ambientales es de 11% (Sullivan 2003). El riesgo de padecer esquizofrenia se incrementa en un 50% cuando ambos padres la padecen y en 60 a 84% cuando se trata de gemelos monocigóticos. Se habla entonces de una herencia poligenética (Mueser 2004, Cannon 2002). En relación a este componente genético se ha reportado la existencia de múltiples anomalías cromosómicas y no ha sido posible encontrar un gen candidato de alta confiabilidad. La susceptibilidad para padecerla se ha encontrado en varios cromosomas que incluyen el 1q21-22, 1q32 43, 6p24, 8p21, 10p14, 13q32, 18p11 y 22q11-13 (Berrettini 2000, Brzustowicz 2000, Straub 1995, Blouin 1998, Ekelund 2001). La existencia de múltiples loci asociados con la vulnerabilidad de la esquizofrenia sugiere que esta enfermedad es causada por la interacción entre diferentes componentes genéticos y factores ambientales.

En la actualidad los genes con mayor relevancia en la esquizofrenia son la Disbindina (dysbindin) localizada en el cromosoma 6, la Neuroregulina 1 en el cromosoma 8, el gen DAO ubicado en el cromosoma 12 y finalmente, el gen G72 en el cromosoma 13 (Hyman 2003). Por supuesto existen otros genes que pudieran estar implicados y que en combinación con los factores no genéticos o ambientales contribuyan a un mayor riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia.

En cuanto al fenotipo, se han reportado hallazgos que se clasifican como anomalías físicas menores (circunferencia cefálica menor, implantación baja de orejas, altura anormal del paladar, anomalías de los dermatoglifos, menor diámetro binocular), conductuales (aislamiento social, expresividad afectiva disminuida, retardo en el desarrollo psicomotor, por ejemplo, en un estudio los niños que desarrollaron trastornos esquizofreniformes, caminaron de manera tardía, con una media de 14.9 meses de edad, mientras que la de los controles que fue de 13.6 meses) y neuropsicológicas (déficit cognoscitivo generalizado).

Por su parte, los familiares biológicos de primer grado de los sujetos con esquizofrenia presentan un riesgo para padecerla aproximadamente diez veces superior al de la población general. De esta manera, la mayor fertilidad, particularmente entre parientes de pacientes masculinos con carga genética familiar elevada, puede contribuir a la perpetuación del trastorno frente a aquellos pacientes con menor fertilidad.

FACTORES AMBIENTALES

Ya es sabido que las personas con esquizofrenia muestran una susceptibilidad genética (Gur 2007), sin embargo, este componente no es suficiente para que se exprese la enfermedad. Por tal razón, se han realizado investigaciones en busca de los factores que incrementan el riesgo para padecer el trastorno. Entre los posibles factores externos se incluyen; la exposición materna prenatal a ciertas condiciones infecciosas, tales como el virus de la influenza, la toxoplasmosis, el virus del herpes simple tipo 2, (Mednick 1988, Alan 2010, 2004), infecciones virales del sistema nervioso central, ya que las bacterianas no parecen asociarse, infecciones por citomegalovirus (Dalman 2008), desnutrición durante el embarazo (Susser 1996), el consumo de tabaco durante el embarazo y otras complicaciones obstétricas (Kinney 1994).

Se ha propuesto que la exposición al virus de la influenza en el segundo trimestre del embarazo genera mayor riesgo de padecer esquizofrenia que en quienes no estuvieron expuestos, posiblemente debido a que los anticuerpos maternos cruzan la barrera placentaria y reaccionan contra las proteínas neuronales fetales (Brown 2004).

Las complicaciones perinatales y alteraciones intrauterinas pueden potencialmente desordenar la organización neuronal (Volpe 2001). Basados en el incremento de su incidencia entre hijos de madres esquizofrénicas que tuvieron complicaciones intrauterinas o perinatales, se sustenta que la esquizofrenia puede incluir alteraciones en el neurodesarrollo (Murray 1987, Weinberger 1987, Hossein 2009).

Los hallazgos en cuanto a cuidados prenatales y antecedentes obstétricos son controversiales, siendo las complicaciones más frecuentemente asociadas sobre todo a hipoxia neonatal (posición fetal anormal, parto prolongado), así como la hemorragia previa o durante el parto, la incompatibilidad de grupo sanguíneo o del factor Rh, la preeclampsia, una cesárea de urgencia, la atonía uterina, así como el peso al nacer (menos de 2.5 kg o de más de 4 kg) (Mueser 2004, Cannon 2002, Sullivan 2003, Dalman 2001, McGrath 2003, Van 2002,

Brown 2004, Cannon 2002, Singh 2004), aunque su presencia por sí sola no tiene un efecto específico sobre el desarrollo de la enfermedad, requiriéndose la presencia de otros factores para ello, quizá estos hallazgos sólo confieren vulnerabilidad a los sujetos, observándose que los pacientes con estos antecedentes tienen un inicio más temprano de la enfermedad, síntomas negativos más intensos y peor pronóstico.

Se propone que la incompatibilidad Rh actuaría como un cofactor etiológico del trastorno debido a la lesión cerebral secundaria a hiperbilirubinemia que sea el detonante de una serie de reacciones que culminen con la manifestación del padecimiento en la edad adulta.

Otro de los factores que se asocian con el riesgo de padecer esquizofrenia es el cuidado de la madre durante el embarazo. Se ha determinado que las madres de los pacientes acudían menos veces a consulta prenatal en comparación con las madres de controles sanos, con un promedio de 9.1 y 9.8, de manera respectiva. Como resultado, en estos últimos se manifiesta una reducción en 12% del riesgo de presentar esquizofrenia (Kawai 2004).

En otros estudios se pudo encontrar una asociación significativa del estrés, malestar y consumo de tabaco durante el embarazo, con la presencia de síntomas psicóticos en los hijos adolescentes (Cannon 2002, Spauwen 2004).

De igual forma se encontró que las madres de esquizofrénicos tienen índices de masa corporal (IMC) mayores, lo cual aumenta la tasa de esquizofrenia a 1.24 y significa el 24% de incremento en el riesgo de padecer el trastorno (Kawai 2004).

Un hallazgo constante en las investigaciones es que hay mayor probabilidad de que las personas con este trastorno hayan nacido a fines del invierno y a principios de la primavera, estimándose una proporción 10% mayor en ese período.

A partir de esos reportes se han formulado diferentes teorías para explicar el fenómeno. Una de ellas afirma que existe algún factor de riesgo asociado a algunas estaciones, como la presencia de un virus; otra sostiene que las personas con una predisposición genética para la esquizofrenia tienen menores ventajas biológicas para superar los riesgos específicos de cada estación. También se han argumentado hipótesis nutricionales y climáticas que impactan en el neurodesarrollo.

FACTORES FAMILIARES Y SOCIALES

Los factores familiares y sociales pueden alterar el curso de la enfermedad pero no hay evidencia de que la originen.

Algunos factores asociados a la estructura familiar se han sugerido como de riesgo para la esquizofrenia, tales como la edad de la madre en el momento del embarazo (joven aumenta el riesgo), edad del padre (joven lo disminuye), tamaño de la familia (aumenta en 11% por cada hermano y

12% por cada ocupante en la misma habitación (Wahlbeck, 2001), el lugar que ocupa entre los hermanos al nacimiento (primogénito), edad de los padres (madre joven, lo que podría asociarse a complicaciones obstétricas, padre mayor de 30 años, quizás por la presencia de mutaciones en las células germinales), y diferencia de edades entre los hermanos (menos de 5 años el riesgo aumenta, 10 años o más el riesgo disminuye), así como sexo de los hermanos afectados (mayor riesgo si el probando es mujer). Estas observaciones pueden ser de utilidad para comprender la naturaleza de los factores de riesgo ambientales y genéticos (Khashan 2008).

Al desarrollarse un estudio comparativo de la edad de los padres de pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos, se encontró que a mayor edad de los padres al concebir se incrementaba el riesgo de los hijos de padecer esquizofrenia. Al ajustar el índice probabilístico con incrementos de 10 años de edad, el riesgo aumentaba 1.3%. El fenómeno anterior no se observó para los pacientes con otro tipo de psicosis (Zammit 2003, Byrne 2003, Malaspina 2001, Sipos 2004).

FISIOPATOLOGÍA

Una de las aportaciones más importantes relacionadas con la etiología de la esquizofrenia, ha sido la hipótesis dopaminérgica, la cual en sus inicios, postuló el incremento de la actividad dopaminérgica cerebral de la vía mesolímbica (Carlsson 1963, Seeman 1976, Farde 1988). Posteriormente con base en esta teoría se sugirió la existencia de una regulación diferencial en las proyecciones dopaminérgicas cerebrales, en donde se presentaba una disminución del tono cortical de la función dopaminérgica, especialmente en la corteza prefrontal, lo cual puede estar relacionado con una relativa hiperactividad en las estructuras subcorticales (Davis 1991). En el campo clínico, dicha actividad hiperdopaminérgica se ha asociado con la presencia de síntomas positivos (estructuras subcorticales, con un mayor involucramiento de la dopamina límbica que la dopamina estriatal), y la actividad hipodopaminérgica con la presencia de síntomas negativos (estructuras prefrontales), (Bannon 1983, Pycoc 1980).

Anteriormente se pensaba que los receptores dopaminérgicos D2 tenían su más alta expresión en el estriado, sin embargo, estudios recientes en los que se ha utilizado tomografía por emisión de positrones (PET), no han podido demostrar cambios en las densidades de los D2 en el estriado de pacientes con esquizofrenia (Farde 1990, Hietala 1994, Martinot 1990, Nordström 1995), lo que sugiere que otros receptores pueden estar involucrados en la fisiopatología.

Se ha implicado a la corteza prefrontal y algunas estructuras límbicas como la corteza del cíngulo en la fisiopatología de la esquizofrenia, ya que se piensa que estas estructuras contribuyen particularmente con el empeoramiento de los síntomas negativos y cognoscitivos y en menor medida, con la presencia de los síntomas positivos (Nestler 1997).

Particularmente los receptores D1, que normalmente se expresan en la corteza prefrontal (Hall 1994), se han implicado en el control de la memoria de trabajo (Williams 1995), y la disfunción de la misma constituye uno de los rasgos característicos de la esquizofrenia (Goldman 1994).

Actualmente se piensa que el receptor 5HT2 tiene implicación en su etiopatogenia, hecho que se fundamenta en el perfil farmacológico de la clozapina y su efectividad tanto en síntomas positivos como en síntomas negativos. Se ha observado una alta correlación entre la concentración de catabolitos de dopamina y 5-HT en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Kahn 1995). Los síntomas negativos se han relacionado con una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. Los antagonistas serotoninérgicos, como la clozapina, facilitan la liberación prefrontal de dopamina, disminuyendo los síntomas negativos.

Otro neuropéptido de gran importancia es el glutamato, específicamente, los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ya que se ha observado que la fenciclidina actúa bloqueando estos receptores que son excitatorios para el glutamato, y se relacionan con conductas similares a las observadas en la esquizofrenia. El receptor NMDA tiene un sitio específico que reconoce a la glicina, así como al D-isómero de serina, sustancias que activan a este receptor. La teoría del glutamato proviene del tratamiento de los pacientes con glicina, D-serina o cicloserina, mostrando una mejoría en los síntomas negativos (Sawa 2002).

Existen múltiples evidencias de que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo, entre ellas es el típico inicio durante la adolescencia, la presencia de alteraciones estructurales y neurofuncionales al inicio de la enfermedad y estas alteraciones no progresan en la mayoría de los casos con el tiempo (Murray 1987, Weinberger 1995). Los estudios epidemiológicos han aportado mayor soporte a esta hipótesis mostrando que se encuentran déficits intelectuales premórbidos, en etapas tempranas del desarrollo (Horan 2003) y los estudios neuropatológicos muestran una citoarquitectura cerebral alterada, indicando un trastorno de esta naturaleza. Sin embargo, la alteración en el neurodesarrollo puede no asociarse a todos los individuos que sufren de esquizofrenia y algunos autores argumentan que hay subtipos de la enfermedad, relacionados o no con el neurodesarrollo, (Murray 1992) e incluso un subtipo neurodegenerativo de la enfermedad (DeLisi 1995).

Algunas lesiones durante el desarrollo temprano podrían llevar a una reducción de las conexiones en algunas regiones cerebrales (por ejemplo, corteza prefrontal) produciendo probablemente los síntomas negativos y la persistencia de ciertas conexiones en algunos sitios de proyección de estas estructuras cerebrales, como por ejemplo el cíngulo, la corteza temporolímbica y el estriado ventral, posiblemente conduzcan a los síntomas positivos. La visión actual es que la enfermedad podría estar asociada con alteraciones en múltiples regiones corticales y subcorticales.

Los modelos de circuitos neuronales que se encuentran alterados en la esquizofrenia incluyen circuitos que involucran una retroalimentación cortico-subcortical (Alexander 1988). Estos incluyen cinco circuitos basados en una región cortical primaria: motora, oculomotora, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral y cingulado. El circuito dorsolateral media las funciones "ejecutivas" (planeación y "memoria durante el trabajo"); el cingulado anterior media la motivación y el circuito lateral orbitofrontal las respuestas conductuales apropiadas para el contexto. Se ha considerado que estos circuitos están involucrados en la esquizofrenia, ya que se ha mencionado como características esenciales de la enfermedad las alteraciones en la función ejecutiva, la apatía y la desinhibición (Weinberger 1995, Goldman 1994).

La vulnerabilidad a la esquizofrenia es probablemente genética, de acuerdo a los hallazgos de estudios genéticos en gemelos y de adopción (Gottesman, 2003). Sin embargo, la vulnerabilidad puede estar influenciada por otros factores etiológicos adquiridos, tales como las complicaciones perinatales o el estrés familiar.

Así se consideran factores de riesgo probables: la consanguinidad con quienes presentan trastornos psiquiátricos mayores, factores estresantes identificables perinatales y del desarrollo, y trastornos de personalidad premórbida de tipo paranoide, esquizoide o esquizotípico.

De tal forma, estos hallazgos y los más recientes sobre neuropatología y bioquímica indican que la esquizofrenia es un padecimiento con etiología multifactorial que condiciona alteraciones en el neurodesarrollo y predispone a un proceso neurodegenerativo al iniciar los síntomas psicóticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos mentales y del comportamiento se están convirtiendo en un problema de salud pública cada vez más grave, lo que representa un alto costo económico y social, directo e indirecto para el enfermo, la familia y la sociedad en general.

La esquizofrenia es el trastorno mental más grave e incapacitante en todo el mundo, representando el 40-50% de las hospitalizaciones psiquiátricas.

Dentro de las primeras seis causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) 4 son neuropsiquiátricas, una de ellas es la esquizofrenia, provocando el 1.1% del total de AVAD de todas las enfermedades (OMS 2001).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000, había en el mundo 45 millones de personas mayores de 15 años de edad, que en algún momento de su vida habían presentado un cuadro esquizofreniforme o un trastorno esquizofrénico franco (OMS 2001), calculándose en el año 2002 que quienes en ese momento tenían la enfermedad eran 25 millones de personas (OMS 2002).

Otro dato relevante es que: a pesar de que el tratamiento reduce sustancialmente los síntomas y puede retardar el deterioro, aproximadamente el 40% de los enfermos no reciben tratamiento (OMS 2001).

A pesar de que la esquizofrenia es la enfermedad, después de la depresión, con mayor demanda en los servicios de salud mental, en Latinoamérica la investigación de la esquizofrenia ha sido comparativamente menos numerosa en relación con otros países, especialmente los desarrollados. No se ha contado con los suficientes recursos humanos, materiales y financieros adecuados por lo que en nuestros países su desarrollo científico ha sido más lento que el de otras enfermedades mentales y otras ramas de la medicina.

Dentro de las investigaciones más importantes que se han realizado en México con respecto a la esquizofrenia, destacan las de validación de escalas, las ventajas del tratamiento psicosocial o de rehabilitación, los epidemiológicos, así como los estudios neuropsicológicos. Por otro lado, son pocos los análisis biológicos (neurofisiológicos, neuropatológicos, genéticos y moleculares) debido a que no son favorables para ello las condiciones económicas de la región.

Esta situación, por demás alarmante debe hacernos poner mayor interés en la comprensión de la enfermedad, por lo que debemos conocer los aspectos relacionados con su epidemiología y las circunstancias personales, sociales y demográficas que han sido identificadas como factores de riesgo.

En los últimos años se han producido avances importantes en el conocimiento de la esquizofrenia en tres áreas principales: los avances en técnicas de neuroimagen, la gran cantidad de investigaciones sobre antipsicóticos de segunda generación y el aumento del interés en los factores psicosociales que la afectan.

La historia de la investigación en esquizofrenia es una cronología de temas recurrentes, muchos de ellos pistas prometedoras que subsecuentemente han sido abandonadas así como una plétora de modelos explicativos de los cuales ninguno ha sido descartado categóricamente o comprobado inequívocamente.

Es notable que muchas de las ideas que se investigan actualmente sean, en los hechos, redescubrimientos de observaciones e hipótesis tempranas, muchas de ellas desde las primeras décadas posteriores a la adopción del esquema taxonómico Kraepeliniano.

Generalmente se acepta que no existe una prueba sencilla o una regla de procedimiento que establezca la validez de un concepto de enfermedad o de una clasificación diagnóstica en psiquiatría. La aceptación de un concepto diagnóstico particular o de un esquema de clasificación esta usualmente basado en la interpretación de la evidencia que converge de múltiples fuentes, incluyendo la psicopatología descriptiva, la neuropatología, la fisiopatología, la genética y la epidemiología. Este proceso lleva a similitudes en la manera en que los "paradigmas" se extienden en la ciencia.

Las siguientes líneas revisan la contribución de una de esas fuentes, la epidemiología psiquiátrica, a la comprensión de esta enfermedad.

La epidemiología psiquiátrica se originó en el siglo XIX con propósitos inicialmente administrativos. Para finales de ese siglo comienzan a ser postuladas las preguntas propiamente científicas. Probablemente la primera aplicación del método epidemiológico en un sentido moderno en la investigación de las psicosis fue el trabajo de Koller, quien en 1895 condujo un estudio que se anticipó en muchas formas al conocimiento que tenemos actualmente acerca de la epidemiología genética de las psicosis.

En la primera mitad del siglo XX la investigación epidemiológica de las psicosis tomó dos caminos relativamente distintos, mientras en Europa la investigación se enfocaba primariamente sobre los factores genéticos, en los Estados Unidos de Norteamérica había un mayor interés sobre la ecología social de la enfermedad mental.

Muchos de los resultados de esos estudios conservan su valor hoy en día. De hecho, ninguna de las contribuciones más recientes de la investigación epidemiológica ha cambiado sustancialmente las conclusiones de aquellos que se refieren a la incidencia y prevalencia en la población, la edad de inicio, el riesgo de morbilidad específico para edad y sexo, los riesgos de morbilidad para familiares biológicos de los probandos y los datos sobre fertilidad disminuida en los esquizofrénicos.

Dos temas han ganado prominencia recientemente en la literatura de la epidemiología de la esquizofrenia: una muy elevada incidencia en afrocaribeños nacidos en el Reino Unido y los datos estadísticos que sugieren que en las últimas décadas la incidencia de esquizofrenia puede estar declinando en poblaciones occidentales. Nuevamente, ninguno de estos hallazgos es verdaderamente novedoso, el nivel inusual de morbilidad entre los afrocaribeños fue descrito en 1967, y en el segundo caso se publicaron datos al respecto desde 1978.

En síntesis, no obstante las dificultades para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas, como lo son las diferencias en los criterios diagnósticos, la ausencia de un marco conceptual definitivo y la falta de un factor relacionado y cuantificable (ej., un marcador genético), los estudios efectuados desde comienzos del siglo pasado en los que Kraepelin delineó a la demencia precoz como una entidad individual, se han obtenido estimaciones marcadamente consistentes sobre su prevalencia, incidencia y riesgo de padecerla a lo largo de la vida en distintas poblaciones y áreas geográficas.

Comprender las variaciones en la incidencia de la esquizofrenia es un paso crucial para desenmarañar la etiología de este trastorno, lo que explica los numerosos estudios al respecto.

En ese sentido, el proyecto piloto internacional para la esquizofrenia de la OMS (International Pilot Project for Schizophrenia) ofrece una confiabilidad del 80-90% con los

criterios diagnósticos acordados con anterioridad, en tanto que el Programa de Área de Captación Epidemiológica (Epidemiologic Catchment Area Program, ECA), patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental, es considerado la base estándar actual para la epidemiología psiquiátrica en los EUA.

Por otro lado, los hallazgos de una incidencia similar de esquizofrenia en diversas poblaciones y a través del tiempo son inusuales para una enfermedad multifactorial, y son compatibles con al menos dos interpretaciones alternativas que tienen diferentes implicaciones para la investigación de las causas genéticas y ambientales del trastorno.

Se deben conocer los aspectos relacionados con la epidemiología, como las circunstancias personales, sociales y demográficas que han sido identificadas como factores de riesgo, todo lo cual se presenta a continuación.

Prevalencia: Existen discrepancias sobre la prevalencia de la esquizofrenia en los diferentes estudios porque se han empleado metodologías diferentes (ej., medio rural versus medio urbano, población general versus población hospitalaria) y por las diferentes definiciones de la misma, es decir, con su precisión diagnóstica, incrementándose el diagnóstico de trastornos afectivos con el paso de los años, incluyendo el trastorno esquizoafectivo, y disminuyendo el diagnóstico de esquizofrenia, esto último se refleja en la diferencia entre la tasa de diagnóstico de esquizofrenia del 31% entre 1975 y 1979 y la de 11% entre 1994 y 1999.

No obstante, las tasas de prevalencia son similares en todo el mundo, pero se ha descrito la existencia de alta prevalencia en algunas áreas específicas, por lo que sus estimaciones han variado desde el 0.2 al 2.0% en muchos estudios extensos.

Teniendo en cuenta estas fuentes de información, la prevalencia de la esquizofrenia se considera actualmente entre el 0.5 y el 1%, y es la misma en hombres y mujeres, sin embargo, se observan diferencias respecto a la edad de inicio y su curso.

Incidencia: La esquizofrenia tiene una incidencia relativamente baja. Puesto que tiende a ser crónica, las tasas de incidencia son considerablemente inferiores a las tasas de prevalencia, y se estiman en aproximadamente 20-40/100,000 al año, aunque el rango puede ser tan amplio como entre 7.7 y 43x100,000. Así resulta claro que no existe un diseño "perfecto" para medir la incidencia de la esquizofrenia, teniendo cada uno de ellos diferentes fortalezas, la mayoría de los estudios proporcionan tasas que en realidad reflejan la "incidencia tratada", esto es, el número de individuos que son identificados por los servicios de salud y que, por consiguiente, reciben tratamiento. Los factores relacionados a la disponibilidad de los servicios y el cuidado de los pacientes varían considerablemente. Además, recientemente se ha demostrado que la educación de la comunidad acerca de la psicosis puede llevar a un incremento súbito en el número de casos "nuevos" que se presentan en los servicios de atención.

No obstante, basados en una definición restrictiva y precisa del diagnóstico y usando métodos de evaluación estandarizados en poblaciones amplias y representativas, la tasa de incidencia parece estable a través de los países y culturas a lo largo del tiempo, por lo menos en los últimos 50 años.

Edad: El principal grupo de edad en riesgo de padecer esquizofrenia es de 15-35 años. Es todavía incierto si la esquizofrenia, como las psicosis de inicio tardío, después de los 60 años podría ser clasificada como tal tanto etiológica como psicopatológicamente.

Cuando el inicio es a muy temprana edad esta se asocia a una evolución lenta de los síntomas, con predominio de los llamados síntomas negativos y alteraciones neuropsicológicas, aunado a una mayor disfunción en las actividades de la vida cotidiana y el establecimiento de relaciones interpersonales.

Un estudio al respecto arrojó los siguientes resultados: la proporción de esquizofrenia de inicio temprano con síntomas positivos y negativos es comparable a la de los grupos de edad mayores. Sin embargo, los trastornos emocionales y de conducta son más frecuentes en los pacientes más jóvenes, especialmente hombres.

En otro estudio, la proporción hombre/mujer fue 1.56:1 en el grupo de edad de 16-25 años, alcanzando a unificarse alrededor de los 30 años de edad y declinando a 0.38:1 en el grupo de 66-75 años. Contrariamente a las expectativas, una alta proporción de pacientes con inicio del padecimiento después de los 45 años llenaron los criterios del DSM III-R para esquizofrenia comparativamente con los pacientes que iniciaron más jóvenes (52% versus 38%). La distribución por edad al inicio fue la misma, independientemente de la severidad del trastorno. La tasa más elevada fue en el grupo de edad de 16-25 años, con un ligero segundo pico en el grupo de edad de 46-55 años, y un tercer pico (más evidente) en el grupo por arriba de 65 años. Un cuidadoso análisis de las variables demográficas y fenomenológicas reveló algunas diferencias entre los pacientes con inicio temprano y tardío (después de los 44 años) del padecimiento.

Finalmente, un inicio temprano de la esquizofrenia tiene consecuencias sociales más severas que la de inicio en adultos porque interrumpe el desarrollo cognoscitivo y social en un estadio temprano.

Sexo: De acuerdo con diversos estudios, el inicio en las mujeres suele ser más tardío y el curso más benigno en comparación con los hombres, por lo que la media de inicio de la enfermedad en ellos es de 15 años de edad, mientras que en las mujeres es de más de 20 años.

En promedio, las mujeres se enferman tres o cuatro años más tarde que los hombres y muestran un segundo pico de inicio alrededor de la menopausia. Consecuentemente, las esquizofrenias de inicio tardío son más frecuentes y más severas en las mujeres que en los hombres.

La edad significativamente mayor del inicio en las mujeres es explicada, sobre las bases de experimentos en ani-

males y estudios clínicos, debido al efecto neuromodulador de las hormonas sobre los receptores D2.

El tipo de inicio y los síntomas cardinales no difieren entre los sexos, pero sí clara y sustancialmente en el comportamiento de la enfermedad. La diferencia más pronunciada en este rubro se manifiesta por la tendencia a un comportamiento social negativo en los hombres jóvenes.

La diferencia genérica en la edad de inicio es más pequeña en los casos con una elevada carga genética y mayor en los casos con una baja carga genética.

Curso: El mayor deterioro social de la esquizofrenia en hombres, comparado con mujeres no puede ser relacionado a una sintomatología más severa, sino a una edad temprana de inicio y al deterioro o estancamiento del ascenso social en un estadio temprano del desarrollo social y cognoscitivo. La discapacidad social en el sentido de una adaptación a las expectativas del medio ambiente social, así como la sintomatología durante el ulterior curso de la esquizofrenia, no muestran mayores diferencias entre los grupos de edad.

Aunque dos tercios de los pacientes esquizofrénicos tratados necesitan ser hospitalizados, sólo la mitad de ellos reciben tratamiento a pesar de la gravedad del trastorno.

Así, los pacientes esquizofrénicos ocupan un 50% de todas las camas disponibles en los hospitales psiquiátricos y constituyen el 16% de los enfermos mentales que reciben algún tipo de tratamiento.

En el 75% de los casos, la primera admisión hospitalaria es precedida por una fase prodrómica con una duración media de 5 años y una fase psicótica de un año de duración.

La probabilidad de ser readmitido en un hospital durante los dos años siguientes a la primera hospitalización es de un 40 a un 60%.

Distribución geográfica: La esquizofrenia no se distribuye geográficamente de forma equitativa en el mundo, puesto que en algunas áreas se registra una prevalencia inusualmente alta del trastorno. Para algunos investigadores esto apoya la hipótesis de una causa infecciosa de la esquizofrenia, ej., un virus.

Medio: La pequeña proporción de datos disponibles en áreas rurales no permite una comparación más precisa entre medio urbano versus el rural, aunque los hallazgos aportan apoyo a la hipótesis de que su incidencia es mayor en medios citadinos (McGrath 2004).

También se le ha correlacionado con la densidad de población local en ciudades de más de un millón de habitantes. Estas observaciones sugieren que los factores estresantes que suelen estar presentes en contextos urbanos pueden favorecer el desarrollo de esquizofrenia en personas de riesgo.

Consideraciones socioculturales y socioeconómicas: La esquizofrenia se ha descrito en todas las culturas y grupos socioeconómicos estudiados.

Las comparaciones étnicas sugieren tasas de prevalencia similares de esquizofrenia, sin mostrar diferencias importantes entre los diversos orígenes étnicos (Mueser 2004, Jim 2004, Harrison 2003), no obstante, cierto número de estudios puntualizan la influencia de la cultura y el grupo étnico sobre la presentación y curso del trastorno; se ha reportado que al comparar la incidencia en población oriunda de un lugar con la población inmigrante, éstos tienen tasas más altas, con una relación de 4.6 (McGrath 2004).

En general, una influencia relativamente poderosa de los factores ambientales está identificada, más aún, la cultura puede afectar varios aspectos del proceso del padecimiento, incluyendo su definición, la conducta de búsqueda de ayuda, respuesta al tratamiento, y readaptación postratamiento.

Así, en los países industrializados se registra un número desproporcionado de personas con esquizofrenia entre los grupos socioeconómicos más débiles. Se ha estimado que entre uno y dos tercios de las personas sin hogar pueden sufrir el trastorno.

Algunos estudios señalan una alta prevalencia de esquizofrenia entre inmigrantes recién llegados, y este hallazgo apunta hacia el abrupto cambio cultural como factor implicado en la aparición del trastorno, si bien es importante hacer notar que los resultados de estos estudios dependen de la metodología empleada.

En tal sentido, la reciente evidencia sugiere que las altas tasas de esquizofrenia en la primera y segunda generación de inmigrantes podrían ser consecutivas a factores ambientales, tales como infecciones virales en el país huésped, argumentándose que la interacción entre el agente ambiental y los factores constitucionales relacionados con el sistema inmune necesitan ser considerados.

Cuando los criterios diagnósticos se aplican con rigor clínico, las diferencias culturales y geográficas desaparecen casi en su totalidad, siendo un trastorno de presentación universal (Mueser 2004).

Comorbilidad y mortalidad: Las personas que padecen esquizofrenia presentan unas tasas de mortalidad por accidentes y por causas naturales mayores que las de la población general.

Diferentes estudios ponen de manifiesto que más del 80% de todos estos pacientes tienen otras enfermedades médicas concurrentes y más del 50% de todas estas enfermedades no están diagnosticadas.

El suicidio es una causa de muerte frecuente en estos pacientes. Un 50% de los pacientes intentan suicidarse por lo menos una vez en su vida, de un 10 a un 15% de estas personas mueren por esta causa en períodos de seguimiento a 20 años.

Abuso de sustancias asociado: La comorbilidad entre la esquizofrenia y los trastornos relacionados con sustancias es frecuente, aunque las implicaciones del abuso de sustancias en pacientes esquizofrénicos están poco claras.

En los EUA entre un 30 y un 50% de estos pacientes cumplen criterios para el abuso o la dependencia al alcohol; las otras dos sustancias más utilizadas son la marihuana, de un 15 a un 25%, y la cocaína de un 5 a un 10%, considerándose que las suelen consumir para reducir sus niveles de depresión y ansiedad.

En cuanto al tabaco, la mayoría de los sondeos realizados indican que más de las tres cuartas partes de los pacientes esquizofrénicos lo consumen, comparados con menos de la mitad del resto de los pacientes psiquiátricos valorados conjuntamente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El concepto de esquizofrenia se encuentra contenido en las dos clasificaciones de los trastornos mentales vigentes actualmente, y permite sustentar esta afirmación: es un trastorno mental que involucra “un comportamiento o un grupo de síntomas identificables en la práctica clínica, que en la mayoría de los casos se acompañan de malestar o interfieren con la actividad del individuo”.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV-TR), en su cuarta edición (DSM IV 2000), propone que puede considerarse como un trastorno mental o “un síndrome psicológico o de conducta clínicamente significativo, o un patrón de comportamiento que se presenta en un individuo y que se asocia con molestias, incapacidad –o capacidad inadecuada–, que implican un riesgo significativamente mayor de sufrir muerte, dolor, insuficiencia, o una pérdida importante de su libertad”. Considerando lo impreciso y relativo de estas definiciones, el DSM IV TR argumenta acerca de la dificultad para encontrar alguna otra definición operacional que cubra las diversas situaciones, los enfoques y los niveles de abstracción, tales como los anatomopatológicos, los sintomáticos, las desviaciones de una norma fisiológica, o los etiológicos.

Por otro lado, la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-0) de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2004) menciona que los trastornos esquizofrénicos se caracterizan, en general, por distorsiones características del pensamiento y la percepción, y presencia de afecto inapropiado o aplanado. La conciencia y la capacidad intelectual suelen mantenerse, aunque ciertos déficits cognitivos pueden evolucionar a lo largo del tiempo.

Los fenómenos psicopatológicos más importantes son el eco de pensamiento, robo del pensamiento, inserción del pensamiento, transmisión del pensamiento, ideas delirantes de control e influencia, alucinaciones auditivas manifestadas como voces que comentan o discuten con el paciente en tercera persona, trastornos del pensamiento y síntomas negativos.

Criterios diagnósticos DSM IV-TR

La clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana señala seis criterios o condiciones indispensables para establecer el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico:

- A. *Síntomas característicos*:* Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
 1. Ideas delirantes
 2. Alucinaciones
 3. Lenguaje desorganizado (p. ej. descarrilamiento frecuente o incoherencia)
 4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
 5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia
- B. *Disfunción social y laboral*: trabajo, relaciones interpersonales o cuidado de sí mismo claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno.
- C. *Duración*: signos continuos de las alteraciones durante al menos 6 meses, que pueden incluir un mes con los síntomas enunciados en 1 y los periodos prodrómicos y residuales caracterizados por la presencia de síntomas negativos.
- D. *Exclusión de trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo*: o bien no han estado presentes episodios de manía o depresión durante la fase activa, o su duración ha sido breve o relacionada con las fases prodrómica o residual.
- E. *Exclusión del consumo de sustancias o enfermedad médica no psiquiátrica como causa del trastorno*.
- F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo*: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal

- Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si tiene síntomas negativos acusados.
- Episódico sin síntomas residuales interepisódicos: continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación): especificar también si tiene síntomas negativos acusados.
- Episodio único en remisión parcial: especificar también si tiene síntomas negativos acusados.
- Episodio único en remisión total.

* Sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

- Otro patrón o no especificado.
- Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa.

El DSM IV-TR incluye a las variedades de esquizofrenia que aparecen en la CIE 10, a excepción de la forma simple, y modificando la denominación de “hebefrénica” a “desorganizada” para esta variedad.

Sustenta el diagnóstico de cada categoría en los siguientes elementos:

- *Paranoide*: una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
- *Desorganizada*: lenguaje y comportamiento desorganizados, afecto aplanado.
- *Catatónica*: catalepsia, actividad motora excesiva carente de propósito, negativismo extremo, mutismo, posturas extrañas, movimientos peculiares, ecolalia o ecopraxia.
- *Indiferenciada*: no corresponde a ninguna de las variedades enunciadas.
- *Residual*: síntomas negativos y síntomas del criterio 1 presentes en forma atenuada.

Criterios diagnósticos de la CIE 10

Esta clasificación plantea que no han sido identificados, en sentido estricto, síntomas patognomónicos de la enfermedad, y que existen ciertos fenómenos psicopatológicos con un significado especial para el diagnóstico de Esquizofrenia. La evolución de los trastornos esquizofrénicos puede ser continua o episódica, con déficit progresivo o estable, o bien puede haber uno o más episodios, con remisión completa o incompleta. No debe hacerse diagnóstico de esquizofrenia cuando hay síntomas depresivos o maníacos extensos, a menos que haya quedado en claro que los síntomas esquizofrénicos antecedieron a la perturbación afectiva. Tampoco debe diagnosticarse esquizofrenia cuando existe una enfermedad cerebral manifiesta, ni durante los estados de intoxicación o de abstinencia de drogas. La clasificación hace énfasis en los subtipos de la esquizofrenia y los clasifica en:

- Esquizofrenia paranoide
- Esquizofrenia hebefrénica
- Esquizofrenia catatónica
- Esquizofrenia indiferenciada
- Depresión postesquizofrénica. Episodio depresivo que puede ser prolongado y que aparece como secuela de un mal esquizofrénico. Puede haber todavía algunos síntomas esquizofrénicos, tanto “positivos” como “negativos”, pero éstos ya no son los que predominan en el cuadro clínico.
- Esquizofrenia residual
- Esquizofrenia simple. Trastorno en el cual se da un desarrollo insidioso pero progresivo de comportamiento extravagante, con incapacidad para cumplir con los requerimientos sociales y declinación del desempeño

en general. Los rasgos negativos característicos de la esquizofrenia residual (por ejemplo, el aplanamiento del afecto, la pérdida de la volición, etc.) se desarrollan sin ser precedidos por ninguna sintomatología psicótica.

La forma de evolución de los trastornos esquizofrénicos se clasificará según las siguientes categorías de cinco caracteres:

- Continua
- Episódica con defecto progresivo
- Episódica con defecto estable
- Episódica con remisiones completas
- Remisión incompleta
- Remisión completa
- Otra forma de evolución
- Forma de evolución indeterminada, período de observación demasiado breve

Cambios a las clasificaciones

Del análisis de los dos sistemas más importantes de clasificación, así como de sus antecedentes históricos; vale la pena destacar la coherencia que tienen los conceptos que han servido de base para la descripción y el diagnóstico de la esquizofrenia, la consistencia con la que se han mantenido conforme ha evolucionado el conocimiento y la presencia en este momento, más que de un conjunto de elementos nosológicos difusos y poco precisos, de un síndrome clínico con límites claros y con una amplia variedad de formas de expresión, ordenadas y accesibles para el trabajo clínico, la vigilancia epidemiológica y la investigación científica.

A pesar de lo anterior, el concepto de la esquizofrenia tiene graves deficiencias. En primer lugar, no es una enfermedad única y tiene múltiples factores etiológicos y mecanismos fisiopatológicos. En segundo lugar, sus manifestaciones clínicas son tan diversas que su variabilidad extrema ha sido considerada por algunos como una característica central. En tercer lugar, sus características clínicas no están claramente delimitadas con respecto a otros padecimientos. Por lo tanto, en las revisiones actuales de ambos sistemas se han realizado propuestas para hacer frente a estas limitaciones. El proceso de revisión del CIE-11 apenas ha comenzado y se cuenta con algunos borradores, se espera su publicación definitiva en el 2015 (Organización WH 2012). El proceso del DSM-5 se ha cerrado y se espera su publicación en mayo de 2013 (Asociación AP 2012). Ambos sistemas buscan incorporar la nueva información sobre la esquizofrenia y la eliminación de los subtipos, además incluyen las dimensiones psicopatológicas, la eliminación de un tratamiento especial de los síntomas de Schneider “de primer rango”, una mejor delimitación de los trastornos esquizoafectivos, y la adición de una nueva categoría denominada “síndrome de psicosis atenuada” (Tandon 2012).

Propuesta del DSM-5

Se proponen cinco cambios específicos (Barch 2003). Los cuatro primeros son principalmente con el propósito de mejorar la simplicidad y clarificación. El quinto cambio recomendado es más significativo, donde se propone la supresión de los subtipos de esquizofrenia clásicos. Todos los cambios recomendados mejorarán concordancia con la CIE-11 (Organización WH 2012).

1. *Eliminación de un tratamiento especial de los delirios bizarros y las alucinaciones en el criterio A.* En el DSM-IV, sólo un síntoma característico era necesario si se trataba de un delirio bizarro o de alucinaciones. Estos síntomas no tienen especificidad diagnóstica, por lo que estos "síntomas positivos" serán tratados como cualquier otro, y se requiere de la presencia de dos síntomas del criterio A para el diagnóstico de la esquizofrenia.
2. *Clarificación de los síntomas negativos en el criterio A.* El afecto restringido describe mejor la naturaleza de las alteraciones en el afecto y los síntomas negativos en la esquizofrenia en comparación con el afecto aplanado y abulia/aislamiento social. Por lo tanto, al enumerar los síntomas negativos, se especifican el afecto restringido o la abulia/aislamiento social.
3. *Requisito de que al menos uno de los dos síntomas necesarios para satisfacer el criterio A incluya los delirios, alucinaciones o lenguaje desorganizado.* Estos son los principales "síntomas positivos" que tienen una alta confiabilidad y deberán de considerarse necesarios para un diagnóstico confiable de la esquizofrenia.
4. *Clarificación del criterio F (relación con un trastorno generalizado del desarrollo).* Actualmente, si hay una historia de trastorno autista o trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se puede realizar si las ideas delirantes o las alucinaciones también están presentes. Hay otros problemas como los trastornos de la comunicación de inicio en la infancia, donde el lenguaje desorganizado y síntomas negativos pueden estar presentes. En consecuencia, el criterio F se actualiza como "Si hay una historia de trastorno autista, otro trastorno generalizado del desarrollo, u otro trastorno de comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las alucinaciones o delirios prominentes también están presentes por lo menos durante un mes (o menos si es tratado con éxito)".
5. *La eliminación de los subtipos.* Los subtipos actuales clásicos de la esquizofrenia proporcionan una descripción pobre de la heterogeneidad de la esquizofrenia, tienen una baja estabilidad diagnóstica, no exhiben patrones distintivos de la respuesta al tratamiento o curso longitudinal, y no son hereditarios. A excepción de los subtipos paranoide e indiferenciado, otros subtipos son raramente diagnosticados. Como resultado de ello, se

propone que estos subtipos de esquizofrenia sean eliminados del DSM-5.

Criterios del DSM-5

- A. Dos (o más) de los siguientes, cada uno presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de 1 mes (o menos si es tratado con éxito). Al menos uno de éstos debe incluir 1, 2 o 3.
 1. Ideas delirantes
 2. Alucinaciones
 3. Lenguaje desorganizado
 4. Conductas psicomotoras anormales, incluyendo la catatonía
 5. Síntomas negativos, por ejemplo, la expresión, la disminución emocional o abulia.
- B. Por una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de funcionamiento, tales como la escuela, el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, están muy por debajo del nivel alcanzado antes de la aparición (o cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracasó para alcanzar el nivel esperado de rendimiento interpersonal, académico o laboral).
- C. Signos continuos de la perturbación persistentes durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas (o menos, si es tratado con éxito) que cumplen el criterio A (es decir, los síntomas de la fase activa) y pueden incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por una forma atenuada de dos o más de los síntomas enumerados en el Criterio A (por ejemplo, creencias percibidas como extrañas, experiencias perceptivas descritas como fuera de lo común).
- D. Trastorno esquizoafectivo y trastorno depresivo o trastorno bipolar con síntomas psicóticos se han descartado, debido a cualquiera de los dos (DSM IV 2000) no se ha presentado un episodio depresivo mayor, maníaco, o episodios mixtos al mismo tiempo que los síntomas de la fase activa, o (WHO 2004) si los episodios afectivos han aparecido durante la fase activa, su duración total ha sido menos de la mitad de la duración total de los períodos de fase activa.
- E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o una enfermedad médica.
- F. Si hay una historia de trastorno autista, otro trastorno generalizado del desarrollo, u otro trastorno de comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las alucinaciones o delirios prominentes también están presentes por lo menos durante un mes (o menos si es tratado con éxito).

Especificador de las características catatónicas

El cuadro clínico está dominado por al menos dos de los siguientes:

1. Inmovilidad motora como se evidencia por catalepsia (incluida flexibilidad cérica) o estupor.
2. Actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos).
3. Negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida contra los intentos de ser movido) o mutismo.
4. Peculiaridades del movimiento voluntario según lo evidenciado por la postura (adopción voluntaria de posturas inapropiadas o extrañas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas.
5. Ecolalia o ecopraxia

El trabajo sobre las causas y el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos ha reconocido desde hace tiempo la heterogeneidad de los síntomas que se pueden presentar en los pacientes con psicosis. Además, los investigadores han establecido cómo la gravedad de los diferentes síntomas de esta enfermedad pueden variar entre los individuos, y han proporcionado pruebas de que la gravedad de tales síntomas pueden predecir otros aspectos importantes de la enfermedad, tales como el grado de déficit cognitivo y/o neurobiológico (Barch 2003, Delawalla 2006, Perlstein 2003, Strauss 1993). Además, la investigación ha destacado cada vez que los límites entre entidades nosológicas pueden no ser tan categóricos como lo sugirió Kraepelin (Kraepelin 1971), y la comorbilidad de diversos trastornos puede reflejar alteraciones en las dimensiones comunes de la variación genética, el comportamiento humano y la función neurobiológica (Owen 2007). Por lo anterior, se decidió incluir las evaluaciones dimensionales de los síntomas principales de trastornos psicóticos que nos ayuden a identificar esta variabilidad, por lo que se propone incluir evaluaciones dimensionales de todos los síntomas que se incluyen como indicadores de diagnóstico del Criterio A de los criterios diagnósticos para la esquizofrenia. Adicionalmente se considera importante incluir también evaluaciones dimensionales de otros fenómenos clínicos que son relevantes para la planificación del tratamiento y el pronóstico, así que se incluye una evaluación dimensional de deterioro cognitivo y evaluaciones dimensionales de la depresión y la manía (Asociación AP 2012).

Las dimensiones serán evaluadas en una escala de 0-4 en sección transversal, con base en la evaluación de la severidad durante el mes pasado. La gravedad relativa de los síntomas a través de estos dominios varía en el curso de la enfermedad y entre los pacientes. La evaluación de las dimensiones es un cambio importante que será potencialmente de gran valor clínico y también será de utilidad en la investigación (cuadro 1).

Síndrome de psicosis atenuada

En los últimos años, el grupo de trabajo de trastornos psicóticos ha examinado exhaustivamente todos los datos disponibles de varios centros de todo el mundo, donde se han desarrollado programas de detección temprana de psicosis; además, consultó una serie de expertos y se consideraron cuidadosamente comentarios del público y de expertos sobre el tema con base en ese examen; el Grupo de Trabajo ha decidido recomendar la inclusión del Síndrome de Psicosis atenuada como una categoría en el anexo (sección 3) del DSM-5, como condición para su estudio posterior.

Criterios propuestos

- A. Al menos uno de los siguientes síntomas están presentes en forma atenuada con la prueba de realidad relativamente intacta, pero de suficiente gravedad y/o frecuencia para justificar atención clínica:
 1. Delirios / Ideas delirantes
 2. Alucinaciones / Anormalidades perceptuales
 3. Lenguaje desorganizado / Comunicación
- B. Los síntomas del Criterio A deben estar presentes por lo menos una vez a la semana durante el último mes.
- C. Los síntomas del Criterio A deben haber iniciado o empeorado en el último año.
- D. Los síntomas del Criterio A son los suficientemente estresantes e incapacitantes para el individuo y/o tutor legal para solicitar ayuda.
- E. Los síntomas del Criterio A no se explican mejor por cualquier otro diagnóstico DSM 5, incluyendo trastornos relacionados con sustancias.
- F. Los criterios clínicos para un trastorno psicótico nunca se han cumplido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

Fase prodrómica

Sujetos en alto riesgo de psicosis

Los últimos 15 años han sido testigos del cambio en la investigación en esquizofrenia, habiendo un interés creciente en las etapas tempranas de la enfermedad (McGorry 2009). Este interés fue desencadenado en gran medida por el descubrimiento de que a mayor tiempo de psicosis no tratada, existe un peor desenlace global, una peor respuesta a antipsicóticos, una mayor carga sintomática, una mayor prevalencia de síntomas afectivos y peores resultados en la funcionalidad general del paciente (Harrigan 2003, Marshall 2005, Perkins 2005). Los términos: "alto riesgo clínico de psicosis" (ARC), "riesgo clínico ultra alto" o "en riesgo", son utilizados para describir sujetos en riesgo inminente de desarrollar un trastorno psicótico (Yung 1996, Yung 2004, Cornblatt 2007). El criterio aplica para jóvenes que buscan

Cuadro 1. Evaluación dimensional

	Alucinaciones	Delirios	Lenguaje desorganizado	Comportamiento psicomotor normal	Los síntomas negativos (afecto restringido o abulia)	Deterioro cognitivo	Depresión	Manía
0	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
1	Equívoca (gravedad o duración no suficiente para ser considerado psicosis)	Equívoca (gravedad o duración no suficiente para ser considerado psicosis)	Equívoca (gravedad o duración no suficiente para ser considerado desorganización)	Equívoca (gravedad o duración no suficiente para ser considerado el comportamiento psicomotor anormal)	Dudosa disminución en la expresividad facial, la prosodia, gestos o comportamientos de auto-iniciado	Dudoso (función cognitiva no claramente fuera del rango esperado para la edad o SES, es decir, dentro de 0.5 SD de media)	Dudoso (de vez en cuando se siente triste, deprimido o sin esperanza, preocupado por no haber alguien o en algo, pero no preocupado)	Dudoso (humor ocasional elevado, expansivo o irritable o inquietud alguna)
2	Presente, pero leve (poca presión para actuar sobre las voces, no muy preocupado por las voces, ideas delirantes no son extrañas, o poca presión para actuar sobre las creencias delirantes, no muy preocupado por la creencia)	Presente, pero leve (delirios no son extraños, o poca presión para actuar sobre las creencias delirantes, no muy preocupado por las creencias)	Presente, pero leve (unos segundos de dificultad de discurso)	Presente, pero leve (ocasional motor anormal o extraño comportamiento o catatonia)	Disminución presente, pero leve en la expresividad facial, la prosodia, gestos o comportamientos de auto-iniciado	Presente, pero leve (una reducción en la función cognitiva debajo de lo esperado para la edad y el SES, b / w 0.5 y SD 1 de media)	Presente, pero leve (frecuentes períodos de sentirse muy triste, deprimido o sin esperanza moderadamente deprimido, preocupado acerca de no haber alguien o algo con un poco de preocupación)	Presente, pero leve (períodos frecuentes de humor algo elevado, expansivo o irritable o inquietud)
3	Presente y moderada (un poco de presión para responder a las voces, o está un poco molesto por voces)	Presente y moderada (un poco de presión para actuar sobre las creencias, o está un poco preocupado por las creencias)	Presente y moderada (el habla a menudo difícil de seguir)	Presente y moderada (frecuente motor anormal o extraño comportamiento o catatonia)	Presente y disminución moderada en la expresividad facial, la prosodia, gestos o comportamientos de auto-iniciado	Presente y moderada (clara disminución de la función cognitiva debajo de lo esperado para la edad y el SES, b/w 1 y SD 2 de media)	Presente y moderada (frecuentes períodos de profunda depresión o desesperanza, preocupación por la culpa, después de haber hecho mal)	Presente y moderada (períodos frecuentes de humor extensamente elevado, expansivo o irritable o inquietud)
4	Presente y grave (fuerte presión para responder a las voces, o está muy molesto por voces)	Presente y grave (fuerte presión para actuar sobre las creencias, o está muy preocupado por las creencias)	Presente y grave (habla casi imposible de seguir)	Presente y grave (anormal o extraño comportamiento motor o catatonia casi constante)	Presente y disminución moderada en la expresividad facial, la prosodia, gestos o comportamientos de auto-iniciado	Presente y severa (grave reducción de la función cognitiva de lo esperado para la edad y SD SES, > 2 de media)	Presente y grave (profundamente deprimido o sin esperanza todos los días; culpa delirante o irrazonable autorreproche totalmente fuera de proporción con las circunstancias)	Presente y grave (estado de ánimo diario y elevado mucho, expansivo o irritable o inquietud)

atención médica y presentan alguna de las siguientes condiciones:

1. Síndrome psicótico breve intermitente
2. Síndrome con síntomas positivos atenuados
3. Síndrome de riesgo genético y disfunción global o personalidad esquizotípica previa (Yung 2008) (cuadro 2).

Actualmente existen distintos criterios para hacer el diagnóstico y evaluar la severidad de los síntomas en la fase prodrómica; una de las herramientas más utilizadas es la Entrevista Estructurada para Síndromes Prodrómicos (SIPS) (Miller 1999), que es empleada para la evaluación en el consorcio de Norteamérica. Esta es una entrevista semiestructurada, diseñada para diferenciar clínicamente entre los

síntomas prodrómicos; incluye 4 componentes (síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas de desorganización y síntomas generales), además de un apartado previo de resumen e historia demográfica, y un listado final para la síntesis de los hallazgos.

Los estudios iniciales de poblaciones en riesgo mostraron tasas variables de conversión a psicosis, oscilando en un rango del 10 al 70% dependiendo del tamaño de la muestra, los criterios de inclusión utilizados y el tiempo de seguimiento (Cannon 2008, Haroun 2006, Klosterkotter 2001, Miller 2003, Mason 2004). En estudios multicéntricos actuales, las tasas de conversión se encuentran alrededor del 30% en un periodo de 2 a 3 años (Yung 2008, Ruhrmann 2010, Riecher 2007, Woods 2009). En un meta-análisis reciente se

Cuadro 2. Criterios de síndromes prodrómicos

1. Síndrome psicótico breve intermitente

- A) La psicosis puede descartarse (paso I), aunque estén presentes síntomas positivos si no implican desorganización, o peligro, o no duran al menos una hora al día, cuatro días por semana durante un mes.
- B) Si los síntomas de intensidad psicótica no han estado presentes con esa frecuencia pero han empezado en los tres meses anteriores, y actualmente están presentes al menos varios minutos al día con una frecuencia de al menos una vez al mes: se cumplen los criterios para este síndrome prodrómico.

2. Síndrome con síntomas positivos atenuados

- A) Presencia de una puntuación de gravedad moderada en cualquier escala sintomática de la SIPS; si los síntomas aparecen al menos una vez a la semana del mes anterior, se puede establecer la presencia de este síndrome.

3. Síndrome de riesgo genético y disfunción global

- A) Riesgo genético, que implica la existencia de un pariente de primer grado con algún trastorno psicótico y/o el paciente cumple los criterios de DSM-IV-TR de trastorno de personalidad esquizoíptico.
- B) Deterioro en la funcionalidad, que se define como una disminución del GAF de un 30% o más, durante el último mes.

estableció que el riesgo de transición de sujetos en riesgo, a una enfermedad psicótica florida, es del 29.2% (IC 95%, 27.3-31.1%), con una media de seguimiento de 31 meses (Fusar 2012).

Las variables clínicas y demográficas asociadas con un aumento en el riesgo de conversión a psicosis incluyen el estado funcional premórbido (Cannon 2008, Niendam 2009, Shim 2008, Cornblatt 2007), la historia familiar de psicosis, la severidad de síntomas psicóticos atenuados específicos (pensamientos desorganizados, suspicacia e ideas de referencia) (Cannon 2008, Yung 2006, Velthorst 2009), comorbilidad con depresión (Yung 2006, Yung 2007, Schultze 2007) y abuso de sustancias (Cannon 2008, Kristensen 2007). El consorcio de NAPLS (North American Prodrome Longitudinal Studies), encontró que el detrimento reciente del estado funcional es un factor de riesgo para una posterior conversión a psicosis; otros reportes muestran la persistencia de déficits funcionales aun en aquellos individuos que no desarrollan un episodio psicótico (Addington 2011).

Por otro lado, el grupo de no convertidores está integrado por sujetos que continúan cumpliendo criterios de riesgo, que convierten a otros trastornos no psicóticos o alcanzan remisión de los síntomas. Debido a que la mayoría de los estudios utilizan tratamientos naturalísticos, el efecto de la intervención en los distintos tipos de desenlace aún no está bien descrito. El hecho de que los sujetos en riesgo desarrollen otros síndromes no psicóticos, incluyendo trastornos del ánimo, ansiedad o uso de sustancias, habla de la necesidad de estudios longitudinales, con seguimiento prolongado y estrecho de todos los sujetos para determinar el riesgo específico en cada desenlace.

Recomendaciones generales

- La posibilidad de un trastorno psicótico debe ser considerada en cualquier persona joven que inicia con aislamiento social, disminución notoria de la funcionalidad escolar o laboral, que inicia con comportamientos

inusuales o presenta agitación y ansiedad importantes, sin poder explicar por qué.

- Si se detectan síntomas psicóticos atenuados y disfunción global, el paciente debe ser evaluado por un especialista y seguirse de manera regular (cada 2 a 4 semanas).
- La presencia de síntomas ansiosos y depresivos, así como el abuso de sustancias de ben manejarse apropiadamente y de forma multidisciplinaria.
- Muchos pacientes jóvenes y sus familias se encuentran al tanto del riesgo de desarrollar trastornos serios como esquizofrenia o trastornos afectivos. Se debe proporcionar información de manera cuidadosa, tomando en cuenta factores sociales, culturales y educacionales. Esto debe realizarse en un ambiente de optimismo terapéutico, enfatizando que en la mayoría de los sujetos en riesgo los síntomas tienden a autolimitarse, y en caso de no hacerlo, actualmente existen tratamientos efectivos y bien tolerados.

¿Qué tratamientos están justificados, dado nuestro nivel actual de conocimiento sobre el estado de riesgo?

Cualquier recomendación de tratamiento necesita balancear dos factores: 1) La heterogeneidad de los resultados diagnósticos en una población en riesgo y 2) El hecho de que algunos individuos continuarán experimentando un déficit funcional, o están verdaderamente en un riesgo inminente de desarrollar un trastorno mental serio y crónico. Los tratamientos ideales deben cumplir los siguientes criterios:

1. Ser de amplio espectro; que puedan ser benéficos entre las categorías diagnósticas, en lugar de ser tratamientos para un síndrome específico.
2. Tener baja propensión para presentar efectos secundarios a largo plazo, ya que varios sujetos requerirán tratamientos por periodos prolongados y no necesariamente desarrollarán un trastorno mental.
3. Con un entendimiento creciente de la neuroanatomía funcional, la intervención específica sobre diferentes re-

des neurales puede ser considerada, con el fin de tratar las deficiencias en dominios funcionales específicos.

De esta forma, el uso de antipsicóticos debe ser evitado en esta población como una práctica común y rutinaria. La razón de riesgo-beneficio para el uso de antipsicóticos en el estado de riesgo, no será clara hasta que se realicen múltiples ensayos clínicos de metodología rigurosa. Por otro lado, los ácidos grasos omega 3 presentan una opción prometedora de tratamiento. En un estudio reciente, Amminger y cols. (Amminger 2010) [C2]. Siguieron a 81 sujetos en riesgo por 12 meses, habiendo una marcada disminución en la tasa de conversión en el grupo tratado versus el grupo placebo. El estudio también demostró reducción en síntomas positivos y negativos, y una mejoría en la función global en el grupo con tratamiento activo. Se presume que los ácidos grasos omega 3 producen un incremento de los niveles de glutatión, los cuales aumentan las defensas antioxidantes del cerebro y proveen neuroprotección. Cabe mencionar que los ácidos grasos omega 3 también han mostrado efectos positivos en la depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno límite de la personalidad, jóvenes encarcelados, niños con trastornos del desarrollo y trastornos del espectro autista (Saugstad 2006). Sin embargo, estos estudios deben ser replicados antes de considerar a los ácidos grasos omega 3 como un tratamiento farmacológico de primera línea en esta población. Otras intervenciones farmacológicas que se encuentran bajo investigación (en necesidad de estudios clínicos bien planeados) incluyen: Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, galantamina, rivastigmina), antago-

nistas del receptor NMDA y agentes antiinflamatorios, por su amplio espectro de efectos neuroprotectores.

Por otro lado, las intervenciones psicosociales varían desde una aproximación individual, hasta una familiar y uso de terapia cognitivo conductual (TCC); todas ellas han mostrado mejoría en síntomas de psicosis temprana (Gleeson 2003) [B2]. Estos son tratamientos de amplio espectro y cuentan con una razón favorable de riesgo-beneficio. Otra modalidad con beneficios positivos, incluye la terapia de rehabilitación cognitiva. En un meta-análisis de 26 estudios, McGurk y cols. (McGurk 2007) [A1], concluyeron que la terapia de rehabilitación cognitiva combinada con rehabilitación psiquiátrica, produce mejoría moderada en el desempeño cognitivo y mejora los resultados funcionales. En el cuadro 3, se resumen algunas de las intervenciones propuestas para cada etapa.

Integrando los conocimientos actuales sobre los mecanismos neurales y moleculares de la psicosis y el déficit funcional, los modelos de tratamiento deben centrarse en la rehabilitación del desorden de redes neurales utilizando abordajes no farmacológicos, que podrían ser facilitados por potenciadores neurocognitivos (Swerdlow 2011) [C3].

Primer episodio psicótico

El primer episodio de un trastorno psicótico, generalmente ocurre en la adolescencia tardía o en la adultez temprana. Más del 40% de los casos tienen su inicio entre los 15 y los 18 años (Ballageer 2005); esta es una etapa crítica en el desarrollo de la personalidad, del futuro rol social, la educa-

Cuadro 3. Guía de tratamiento para sujetos en riesgo

Etapa	Tratamiento
Todas las etapas.	Psicoeducación respecto a los síntomas experimentados y sobre el probable abuso de sustancias.
Síntomas leves (puntuación de "3" en la escala SIPS en reactivos de síntomas positivos o de desorganización).	Tratamiento psicosocial, incluyendo intervención en crisis, reducción del estrés y contención. Terapia cognitivo conductual para el tratamiento de síntomas específicos. Entrenamiento en habilidades sociales.
Alteración funcional reciente.	Suspender o disminuir las dosis de fármacos que puedan empeorar los síntomas (ej. estimulantes o antidepresivos que puedan causar hipomanía).
Síntomas moderados (puntuación de "4-5" en la escala SIPS en reactivos de síntomas positivos o de desorganización).	Tratamiento psicosocial, incluyendo terapia familiar.
Presencia de factores significativos de riesgo para psicosis (historia familiar de psicosis, abuso de sustancias, deterioro en el funcionamiento social o deterioro cognitivo).	Apoyo escolar/rehabilitación psicosocial.
Comorbilidad con el diagnóstico de trastorno afectivo o ansioso.	Intervención farmacológica, dirigida a los síntomas específicos. Depresión/ansiedad: uso de ansiolíticos y/o antidepresivos. Hipomanía: Estabilizadores.
Síntomas severos (puntuación de "6" en reactivos de síntomas positivos o de desorganización).	Considerar el uso de neuroprotectores (ej. ácidos omega 3).
Psicosis intermitente.	Intervención en crisis.
Síntomas depresivos severos, manía, ideación suicida.	Hospitalización.

ción y la elección vocacional (Patel 2007, Redmond 2010). Los síntomas y por lo tanto, el diagnóstico en esta etapa, son muy inestables y pueden evolucionar a distintas patologías con el paso del tiempo. Por esta razón se prefiere el uso del término genérico “psicosis”, que permite el inicio de un tratamiento efectivo antes de establecer un diagnóstico.

Los síntomas de psicosis pueden ser muy traumáticos en este momento de la vida, e incrementan el riesgo de desenlaces adversos, incluyendo el riesgo de suicidio (Jackson 2004, Mueser 2010, Payne 2006). El impacto máximo de los trastornos psicóticos ocurre en los primeros años posteriores al primer episodio (Robinson 1999). Estudios muestran que el desenlace observado en los primeros 2 años es un buen predictor del desenlace a largo plazo (Abdel 2011, Harrison 2001). Así, los primeros 2 a 5 años, desde el inicio del padecimiento, son críticos para la instauración de un tratamiento efectivo que evite la aparición de consecuencias severas (Birchwood 1998). En general, se reconoce que una intervención temprana especializada es la mejor práctica en este momento de la enfermedad (Marshall 2011, McGorry 2008).

La mayoría de los pacientes con un primer episodio de psicosis (82%), responden al tratamiento antipsicótico en los primeros 2 años (Malla 2006), con más de la mitad de los individuos experimentando remisión completa de los síntomas psicóticos en los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento, el 75% a los 6 meses, y hasta el 80% después de 1 año de tratamiento (Addington 2003, Cassidy 2010, Lieberman 2003, Tohen 2000). Aunque las tasas de respuesta son muy buenas, los pacientes tienen un alto riesgo de recaída, especialmente cuando la atención se lleva a cabo fuera de programas o centros especializados en psicosis temprana; la causa se asocia principalmente a la falta de adherencia al medicamento (Robinson 1999) y al abuso de sustancias (Malla 2006). La intervención temprana tiene como objetivo prevenir el declive en el funcionamiento social y el desarrollo de resistencia al tratamiento, ofreciendo una amplia gama de intervenciones farmacológicas y psicosociales. Uno de los principales objetivos es la psicoeducación del paciente y sus familiares, enfatizando la importancia de la adherencia al tratamiento, como uno de los principales predictores de recaída (Gearing 2009, Malla 2010) [B2].

Objetivos principales del tratamiento

Se propone que los clínicos tengan 3 objetivos principales en el tratamiento de pacientes con un primer episodio de psicosis:

- 1) obtener una pronta remisión de los síntomas
- 2) prevenir las recaídas
- 3) lograr la recuperación funcional, promoviendo la rehabilitación social.

Mediante un manejo cuidadoso de las estrategias de tratamiento y la evaluación del progreso de los pacientes, los médicos pueden optimizar el tratamiento para alcanzar estas metas. Desde luego, esto puede ser más difícil en los pacientes

adolescentes, en donde los síntomas tienden a ser más severos y menos específicos, y ocurren en un momento en donde el desarrollo de la personalidad se interrumpe o retrasa por la aparición de la enfermedad (Rabinovitch 2009, Masi 2011, Werry 1994). Para conseguir los objetivos, los clínicos tienen que impactar en los factores más maleables que influyen en la no adhesión, tales como los sociales, el apoyo familiar, la alianza terapéutica, la actitud hacia la medicación, el uso de sustancia, la eficacia de los fármacos, tomando en cuenta la accesibilidad a ellos y su perfil de efectos adversos.

La prevención de recaídas es un objetivo primordial después de obtener una respuesta inicial o una mejoría significativa de los síntomas psicóticos, pues además de ser muy problemático para el paciente y su familia, una recaída amenaza con interrumpir la recuperación psicosocial, aumenta el riesgo de resistencia al tratamiento, apresura el deterioro social y se asocia con el aumento en los costos de tratamiento (Gleeson 2010) [A1]. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con un primer episodio de psicosis presentarán recaídas a 5 años de seguimiento, el 82% de los sujetos han presentado una recaída, 78% de los pacientes presentan una segunda recaída, y 86% tienen una tercera (Robinson 1999). La falta de adherencia después de un primer episodio de psicosis, en gran medida se debe a que los sujetos jóvenes, en muchas ocasiones prefieren manejar su condición sin medicamentos una vez que han mejorado lo suficiente.

Características fisiológicas durante la adolescencia y su relevancia para el tratamiento de la psicosis

La mayor parte de los antipsicóticos utilizados para el tratamiento de un primer episodio de psicosis, no están estudiados ni aprobados específicamente para población adolescente (Mehler 2009). Esto puede implicar un riesgo inmediato de sub o sobre dosificación y un riesgo tardío de producir efectos adversos a largo plazo. Los factores que necesitan considerarse para elegir la dosis correcta de un fármaco son las características de absorción y su metabolismo en el paciente adolescente (van der Anker 2010). La absorción de los medicamentos, generalmente es más lenta en los adolescentes, por lo tanto, el tiempo para obtener los niveles plasmáticos máximos es mayor. La biodisponibilidad en los adolescentes puede ser muy distinta a la de los adultos debido a que existen diferencias asociadas al desarrollo, a la actividad enzimática intestinal y a la presencia de los transportadores involucrados en el metabolismo de medicamentos. En general, los pacientes nunca tratados pueden ser más sensibles a ciertos efectos adversos (Kwon 2009). Las diferencias fisiológicas entre adultos y adolescentes enfatizan la importancia de tener un cuidado especial en esta población, la conocida regla de “empezar con poco e ir despacio” aplica en esta condición; teniendo en cuenta que en algunos pacientes, cuando el medicamento se tolera bien y sólo se obtiene una respuesta parcial, las dosis pueden ser

incrementadas, incluso a cantidades mayores de las que se utilizan en adultos del mismo peso.

Recomendaciones generales

- En los servicios de atención médica y, en especial, en los de salud mental, se deben de implementar programas educativos que mejoren el entendimiento de cómo un trastorno psicótico puede aparecer en una persona previamente sana, al igual que cómo y dónde obtener la ayuda más adecuada y el tratamiento más efectivo.
- Debe mantenerse un alto índice de sospecha y un sistema que permita un acceso rápido y eficiente de cualquier persona en la que se sospeche un cuadro psicótico de primera vez.
- Desde el ingreso debe implementarse un modelo de atención que minimice el estigma y ejecute efectivamente un proceso de retención activa de los pacientes, especialmente durante el intervalo de los primeros 2 a 5 años.
- De ser posible, el tratamiento debe iniciarse de manera ambulatoria y debe explicarse en el contexto cultural más apropiado. Esta medida usualmente disminuye la ansiedad y las preocupaciones de la familia y del paciente. La admisión hospitalaria se requiere claramente si existe: riesgo para el paciente y/o conducta agresiva, pobre red de apoyo o un cuadro severo que impida el manejo por parte de los familiares.
- La atención intrahospitalaria debe brindarse en el ambiente menos restrictivo posible, es deseable la atención en espacios reservados para jóvenes diagnosticados recientemente.
- En el primer episodio de psicosis la historia clínica y exploración neurológica completa son obligatorias. Se recomienda también la realización de exámenes básicos de laboratorio, perfil lipídico, resonancia magnética de encéfalo, electroencefalograma y perfil toxicológico que incluya las drogas de uso más común en la comunidad.
- Las intervenciones psicosociales, especialmente la terapia cognitivo conductual, tienen un lugar fundamental en el tratamiento inicial, proveyendo una mayor alianza terapéutica, prevención y resolución de consecuencias secundarias a la enfermedad, y promoviendo la recuperación. Esta terapia es muy útil para el manejo de la comorbilidad con abuso de sustancias, trastornos ansiosos y afectivos, y en general mejora el apego al tratamiento.
- Los familiares y, cuando sea posible y apropiado, otros miembros del entorno social del paciente deben ser informados y educados continuamente acerca de la naturaleza del problema, el tipo de tratamiento y los resultados esperados. Las familias necesitan una atención individualizada, pero también se recomienda brindar la oportunidad de conocer a otras familias en la misma

situación. Si existen recaídas frecuentes o una recuperación muy lenta, se requiere de una intervención familiar más intensa y prolongada.

Elección del medicamento

Para la elección del medicamento más apropiado, el médico debe determinar cuidadosamente la razón riesgo/beneficio de cada molécula, y seleccionar aquella que tenga la menor probabilidad de generar efectos adversos en un paciente determinado. Debido a que ninguno de los antipsicóticos disponibles (excepto la clozapina en psicosis refractaria) ha demostrado una clara superioridad en términos de eficacia, los aspectos de seguridad deben determinar la elección de un antipsicótico (Lieberman 2003) [A1], (Asenjo 2010) [A1], (Gasquet 2009) [A2], (Jones 2006) [A1], (Rummel 2012) [A1]. El clínico debe evaluar el perfil de cada paciente y determinar el medicamento menos adverso.

La aparición de efectos extrapiramidales asociados al uso de antipsicóticos de primera generación, marcaron las primeras cuatro décadas del uso de estos medicamentos, y actualmente esta familia de fármacos es menos prescrita debido a su potencial de generar efectos dañinos indeseables en pacientes jóvenes. Se sugieren las dosis bajas de antipsicóticos de segunda generación como la primera línea de tratamiento en el primer episodio de psicosis (McGorry P 2005), aun cuando se sabe que el perfil de efectos adversos varía entre ellos, el aumento de peso y las alteraciones metabólicas son los más frecuentes, siendo además los más deletéreos a largo plazo.

Los medicamentos que menor impacto metabólico tengan, deben considerarse como la opción más razonable. A pesar de esto, actualmente no existen datos contundentes sobre los resultados obtenidos con diferentes fármacos. Existen algunas pruebas que demuestran que el aripiprazol, la amisulprida y la ziprasidona, seguidas por la quetiapina, risperidona y la paliperidona, generan menos efectos adversos que la olanzapina y la clozapina (Allison 2001) [A3], (Chabroux 2009) [A3], (Leucht 2009) [A1], (Marder 2004) [A3], (Newcomer 2007) [A3], (Rummel 2010) [A3].

En general, se recomienda evitar la polifarmacia (que incrementa el riesgo de efectos adversos y las interacciones farmacocinéticas) y reducir lo más posible el número de tomas y dosis al día, ya que esto facilita el apego y la aceptación del tratamiento por parte de los pacientes. Si el paciente no responde al medicamento, lo hace parcialmente o no hay una adecuada adherencia al fármaco; el uso de antipsicóticos de depósito puede ser considerado (Stip 2011) [A3]. Para casos severos, en donde el uso de antipsicóticos de depósito falla, el tratamiento con clozapina está indicado (Masi 2011) [A3].

Intervenciones farmacológicas en el paciente con un primer episodio de psicosis

- Inicialmente se recomienda un periodo de 24 horas de observación (evitar el uso de antipsicóticos, utilizar

benzodiacepinas para el manejo de ansiedad o alteraciones del sueño).

- Iniciar dosis bajas de antipsicótico atípico.
- Incrementar dentro de los primeros 7 días la dosis inicial recomendada de antipsicóticos atípicos y mantener por las siguientes 3 semanas.
- Si hay una respuesta pobre, incrementar lentamente la dosis en las siguientes 4 semanas (8 semanas en total), hasta la dosis máxima recomendada o hasta la aparición de los efectos adversos pronunciados.
- Si hay respuesta, continuar el tratamiento por 12 meses, y si hay remisión, suspender gradualmente en el transcurso de algunos otros meses. Dar seguimiento estrecho subsecuente.
- Si aparecen efectos adversos (ej. aumento de peso, síndrome metabólico, etc.), puede considerarse el cambio a un antipsicótico típico.
- Si hay respuesta pobre, evaluar la razón.
- La dosis puede incrementarse si no hay efectos adversos.
- Adherencia pobre al tratamiento: discutirlo, analizar las razones, optimizar la dosis y ofrecer programa de apego terapéutico.
- Respuesta pobre: cambiar a otro antipsicótico atípico y evaluar en 6-8 semanas.
- Si hay respuesta pobre, apego pobre o riesgo suicida persistente, ofrecer prueba con clozapina.

Si hay renuencia, el uso de antipsicóticos típicos y atípicos inyectables está justificado y pueden considerarse como una alternativa a la clozapina cuando no existe un buen apego.

RECAÍDA

Trastornos tan complejos y severos como lo son la esquizofrenia, la reaparición o el agravamiento de los síntomas psicóticos, son desafortunadamente una situación demasiado común (Haddock 1996). Más del 50% de estos pacientes sufren una recaída dentro de los primeros 18 meses después de su primer episodio (Parker 2007), y arriba del 80% la tendrán antes de los cinco años de evolución (Gumley 2009).

Una recaída psicótica es una emergencia médica seria que debe ser identificada de manera temprana por los clínicos (Masand 2009). Las consecuencias de una agudización pueden ser devastadoras para el pronóstico, la respuesta a tratamientos ulteriores, la comorbilidad médica y el número de reingresos hospitalarios, por lo que su detección y las estrategias de prevención son prioritarias y deben ser incluidas en cualquier esquema de tratamiento para este trastorno.

Lieberman señala que las tres principales causas de recaída en un paciente con esquizofrenia son las fallas en la adherencia al tratamiento, el uso de sustancias psicoactivas (alcohol, marihuana, cocaína, etc.) y la experiencia de acontecimientos estresantes (ej. emotividad altamente expresada en la familia)

(Lieberman 2006). Los problemas de adherencia (parciales o completos) a los esquemas de antipsicóticos son el factor predictivo modificable más poderoso para una recaída psicótica, por lo tanto, de las rehospitalizaciones (Masand PS 2009).

Es bien conocido que una parte sustancial de estos pacientes no toman la medicación como se les prescribe, la adherencia es más bien inusual; Valenstein opina que menos de una tercera parte de estos pacientes se pueden considerar con buena adherencia terapéutica (Valenstein 2001). Los rangos de discontinuación de los fármacos en esta población van del 50 al 75% después de dos años del egreso hospitalario.

De inicio, es vital para la prevención de las recaídas la identificación temprana de factores de riesgo para una mala adherencia a la medicación. Algunos autores los agrupan en aquellos relacionados al paciente (nivel de insight, creencias, estabilidad clínica, afección cognoscitiva, etc.) y los relacionados al fármaco (costo, tolerabilidad, posología, vía de administración, etc.). Sin embargo, en un sobresaliente meta-análisis, Compton es quien señala más ampliamente los factores predictivos principales (cuadro 4).

Aún así, la detección de los problemas de adherencia es algo difícil de identificar y, sobre todo, de cuantificar. Todos los métodos que se han empleado con este fin, han presentado problemas y deficiencias (Kane 1983). Generalmente los médicos sobrestiman los niveles de adherencia de sus pacientes con la consecuente falla en el reconocimiento de un problema de alta trascendencia en sus pautas de pres-

Cuadro 4. Factores de riesgo para problemas de adherencia terapéutica en esquizofrenia (adaptado de Compton)

Demográficos: jóvenes, género masculino, afroamericano o latino, desempleo, estatus socioeconómico bajo.

Clínicos: funcionamiento premórbido pobre (síntomas prodrómicos severos), inicio temprano de la enfermedad, historia previa de falta de adherencia al tratamiento.

Sociales: pobre funcionamiento social, problemas relacionados a la vivienda, situación de calle, abuso de sustancias, vivir solo, pobre red de apoyo social y/o familiar, estigmas asociados a la enfermedad.

Sintomáticos: falta de conciencia de enfermedad, suspicacia y/o paranoia, delirios de grandeza, desorganización conceptual, cognición deteriorada, severidad de síntomas.

Tratamiento: internamiento involuntario, efectos secundarios importantes, no tener médico fijo, pobre alianza terapéutica, psicoeducación insuficiente, medicamentos con dosificación compleja, polifarmacia, no contar con familiar comprometido al tratamiento.

Servicios: altos costos de los medicamentos, acceso deficiente a los sistemas de salud, dificultad para la transportación a los centros de atención, intervalos prolongados entre el alta hospitalaria y la primera cita.

Familia: falta de supervisión directa de la medicación, falta de conocimiento sobre la medicación, actitudes negativas hacia el medicamento, baja percepción de los beneficios de los medicamentos, vivir con un familiar o cuidador que esté en contra del tratamiento.

cripción, respuesta terapéutica del paciente y costos finales de la atención en salud.

Debido al gran impacto de las recaídas, desde las etapas iniciales de la enfermedad es recomendable la utilización de estrategias específicas para su prevención, particularmente todas aquellas que garanticen el mantenimiento de la droga antipsicótica (NICE 2010) [A1].

Es indispensable establecer intervenciones inmediatas en aquellos pacientes con antecedentes de recaídas relacionadas por abandono del tratamiento, los gravemente afectados por el trastorno, y los que tengan comorbilidad con abuso de sustancias (Aronson 2007) [A3].

Aunque se identifiquen factores generales de peso para las recaídas, en cada paciente, en lo particular, intervienen una gran cantidad de factores que habrá que identificar para una estrategia individualizada y efectiva.

El monitoreo constante y sistemático de la adherencia al tratamiento, el reforzamiento de la alianza médico-paciente, intervenciones cognitivas positivas para el fármaco, modelos psicoeducativos para la familia (centrados en la prevención e identificación temprana de recaídas), uso de inyectables de larga duración, preponderancia de los atípicos sobre los tradicionales y esquemas farmacológicos de posología simple, son intervenciones que han demostrado diversos grados de eficacia (SIGN 2008) [A1].

ESQUIZOFRENIA Y FENÓMENO ESQUIZO-OBSESIVO

De acuerdo con el DSM IV, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno caracterizado por la presencia de obsesiones (ideas, pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes e intrusivas) y compulsiones (conductas o actos mentales repetitivos que tienen como objetivo prevenir o reducir la ansiedad) que afectan la funcionalidad del paciente o le generan malestar significativo. El paciente reconoce, en algún punto del curso de la enfermedad, que las obsesiones o compulsiones son excesivas e irracionales.

A pesar de que la esquizofrenia y el TOC son entidades diferentes, comparten similitudes desde el punto de vista clínico y patogénico por los circuitos cerebrales y los neurotransmisores involucrados en las dos patologías. Ambas son condiciones crónicas con fluctuaciones en la severidad de los síntomas; la prevalencia en la población general es de 1% para la esquizofrenia, y de 2 a 3% para el TOC (Saddock 2007). Ambas entidades afectan a hombres y mujeres en igual proporción y tienen una edad de inicio similar, aunque el TOC tiende a iniciar en la primera y segunda década de la vida, mientras que la esquizofrenia, sobre todo en mujeres, entre los 20 y 30 años (Poyurovsky 2004).

Algunos autores han reportado que de 1 a 16% de los pacientes inicialmente diagnosticados con trastorno obsesivo compulsivo, desarrollarán esquizofrenia (Eisen 1997). La

prevalencia de TOC en esquizofrenia se ha encontrado en un rango que va de 7.8 a 25% (Eisen 1997, Hadi 2012, Kruger 2000), aunque la presencia de obsesiones y compulsiones se ha reportado hasta en el 60% de los pacientes (Berman 1995, Fabisch 2001).

Un sobresaliente estudio epidemiológico realizado en los E.U.A. (Karno 1988) reportó que la comorbilidad de esquizofrenia y TOC era de 12.2%, mientras que Fenton refiere una prevalencia entre 10 y 16% (Fenton 1986), siendo ésta la que se ha encontrado en estudios de pacientes mexicanos (Crail 2006, Lóyzaga 2002), esta comorbilidad, relativamente frecuente, ha llevado a la utilización de términos como esquizo-TOC y esquizo-obsesivo para referirse a la convergencia de ambas enfermedades (Hwang 2009).

Se ha definido el fenómeno esquizo-obsesivo (Lóyzaga 2002) como una entidad clínica ampliamente heterogénea, caracterizada por la coexistencia temporal de síntomas obsesivo-compulsivos y psicóticos.

Tradicionalmente se había considerado fundamental la capacidad de insight del paciente sobre sus obsesiones como fundamental para diagnosticar TOC. Sin embargo, algunos pacientes con TOC perciben las obsesiones como racionales y no se resisten a ellas. El DSM IV clasifica a estos pacientes como "con pobre insight", aunque hay estudios que los consideran en una dimensión psicótica (Tumkaya 2009). Hasta del 5 al 15% de los pacientes con TOC se caracterizan por tener un insight parcial o nulo. Además, un pequeño grupo de los pacientes experimenta una transformación delirante de las obsesiones (Fenton 1986). Se ha reportado que los pacientes con TOC y pobre insight presentan alteraciones neuropsicológicas similares a las observadas en pacientes con esquizofrenia (Kitis 2007), incluyendo alteraciones en las funciones ejecutivas que normalmente no se ven afectadas en el TOC con buen insight (Tumkaya 2009).

Etiopatogenia del fenómeno esquizo-TOC

Se han propuesto tres hipótesis para explicar la coexistencia de síntomas obsesivo-compulsivos y psicóticos, una de ellas explica el fenómeno en términos de comorbilidad entre el TOC y la esquizofrenia, otra propone que estos pacientes constituyen subgrupos de esquizofrenia, y la tercera hipótesis plantea que esta coexistencia de síntomas podría constituir una nueva entidad clínica (Hwang 2009).

A través de estudios de neuroimagen se ha reportado que varias estructuras podrían estar involucradas tanto en la esquizofrenia como en el TOC, incluyendo los ganglios basales, el tálamo, el cíngulo y la corteza prefrontal, siendo la disfunción de esta última la que parece estar más fuertemente ligada al desarrollo de ambos trastornos (Tumkaya 2009, Adler 2000, Carvallaro 2003, Tibbo 1999, Whitney 2004).

Se ha propuesto un circuito funcional en el TOC que nace de la corteza orbitofrontal, se proyecta al área ventromedial del núcleo caudado, pasa al globo pálido y de ahí

al área mediodorsal y ventral anterior del tálamo antes de regresar a la corteza (Cummings 1993). Mientras que en la esquizofrenia el circuito funcional propuesto nace de la corteza prefrontal dorsolateral, se proyecta al área dorsolateral del núcleo caudado, pasa al globo pálido y de ahí al área mediodorsal y ventral anterior del tálamo antes de regresar a la corteza prefrontal dorsolateral, aunque también existe evidencia de anormalidades orbitofrontales (Hadi 2012, Cummings 1993, Gross 2003). Tomando en cuenta estos circuitos, se ha sugerido con base en estudios de imagen, que en ambas patologías existe una disfunción en los circuitos que conectan la corteza prefrontal con los ganglios basales, así como en el papel de filtraje de la información del tálamo (Hadi 2012, Carvallaro 2003, Whitney 2004).

En cuanto a los neurotransmisores involucrados, se ha implicado principalmente a los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos tanto en el TOC como en la esquizofrenia. El papel de estos neurotransmisores está sustentado en la respuesta farmacológica a los antipsicóticos, cuyo principal mecanismo de acción es el bloqueo de receptores D2, en la esquizofrenia y como estrategia farmacológica en el TOC, y la respuesta a los ISRS en el TOC y el efecto sobre receptores 5HT2A de los antipsicóticos atípicos (Tibbo 1999, Kapur 1996). Asimismo, se ha sugerido que las compulsiones son resultado de una sobreactividad dopaminérgica a nivel de los ganglios basales (Hadi 2012).

Efectos de los síntomas obsesivo-compulsivos en la esquizofrenia

Anteriormente, desde un enfoque psicoanalítico, se creía que las obsesiones y compulsiones protegían a los pacientes con esquizofrenia de la “desintegración de la personalidad” (Rosen 1957). Incluso se llegó a considerar que las obsesiones y compulsiones eran defensas ante la descompensación psicótica, y por lo tanto eran un indicador de buen pronóstico (Poyurovsky 1999). Sin embargo, la evidencia actual es que los pacientes con esquizofrenia con síntomas obsesivo-compulsivos se encuentran clínicamente más perturbados, socialmente más aislados y con mayor resistencia terapéutica (Fenton 1986, Berman 1998). Y aunque generalmente limitados por el diseño transversal y lo pequeño de las muestras, estos estudios son consistentes en demostrar que los pacientes con esquizofrenia con síntomas obsesivo-compulsivos tienen un pobre pronóstico, consiguen trabajo con más dificultad y tienen mayor disfunción social (Poyurovsky 2004, Berman 1995, Fenton 1986). Por si fuera poco, los pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivo-compulsivos tienen un peor desempeño en las pruebas de función ejecutiva, memoria visual y en la habilidad para cambiar de una tarea cognoscitiva a otra cuando se comparan con quienes padecen esquizofrenia sin síntomas del espectro OC (Tumkaya 2009, Berman 1998). Cabe mencionar que hay reportes contradictorios al respecto en donde los pacientes

con esquizofrenia y TOC parecen tener menos alteraciones neuropsicológicas que los pacientes con esquizofrenia sin TOC (Lee 2009). Una posible explicación es que la presencia de obsesiones y compulsiones puede tener un papel protector en las primeras etapas de la esquizofrenia, mientras que en la esquizofrenia crónica tienen un efecto deletéreo (Bottas 2005).

Tratamiento de síntomas obsesivos en pacientes con esquizofrenia

En relación al tratamiento del trastorno esquizo-TOC, la información encontrada en la literatura es escasa y basada por lo general en reportes de casos. No obstante, existe consenso en que el manejo de los pacientes con esquizo-TOC es difícil y requiere de una aproximación distinta a la de la esquizofrenia sin TOC. Los antipsicóticos convencionales son por lo general inefectivos en estos pacientes, presumiblemente debido a su escasa actividad serotoninérgica. Agregar agentes antiobsesivos parece ser eficaz para controlar estos síntomas. El hecho de que una proporción substancial de pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivo-compulsivos no responden a los inhibidores selectivos de serotonina, sugiere que estos síntomas pueden ser resultado de un estado patofisiológico diferente a lo hasta ahora conocido en pacientes puramente TOC. El papel de los antipsicóticos atípicos también es controversial con reportes iniciales que indican que la clozapina, olanzapina y risperidona pueden inducir de novo o agravar algunos síntomas obsesivo-compulsivos en los pacientes con esquizofrenia (Alevizos 2002) [C3], (Baker 1992) [C3], (Englisch 2010) [C3], (Glick 2008) [C3].

Hay evidencia de que los fármacos usados en el TOC (clomipramina, fluvoxamina, fluoxetina) pueden ser eficaces también para tratar las obsesiones y compulsiones en pacientes con esquizofrenia (Poyurovsky 1999) [C2], (Eisen 1997) [C2], (Hadi 2012) [B3], (Berman 1995) [B3], (Hwang 2009) [B3], (Glick 2008) [C3]. Se ha reportado también que el uso o cambio a amisulprida, junto con el ISRS, ha sido de utilidad en casos de TOC refractario en esquizofrenia, una explicación a este efecto positivo de la amisulprida es que, en comparación con otros antipsicóticos, su antagonismo sobre 5HT2A es mínimo (Kim 2008) [B2].

Finalmente, existen reportes de caso (Chávez 2005 [C3], Lavin 1996) [C3] sobre el uso exitoso de terapia electroconvulsiva (TEC) en pacientes con refractariedad al tratamiento farmacológico. La experiencia con cirugía estereotáxica para pacientes con esquizo-TOC, es escasa.

En resumen, una vez descartado que el antipsicótico no está exacerbando o provocando la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos, la primera estrategia será el inicio de un ISRS o clomipramina, a las dosis que se usa en el TOC. Si el primer medicamento antiobsesivo falla, se sugiere el cambio a otro ISRS (o clomipramina). Si no hay respuesta se puede intentar cambiar el antipsicótico a uno típico o ami-

sulprida. La TEC puede considerarse si las estrategias mencionadas han fallado.

Conclusión

La coexistencia de esquizofrenia y síntomas OC constituye un fenómeno clínico heterogéneo en su forma clínica y abordaje terapéutico, enfrentándonos a posibilidades de comorbilidad clínica o coexistencia sintomática. Representa un reto de vital importancia desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, pero quizás el reto más apasionante y trascendente para su comprensión está en el entramado psicopatológico y los factores neurobiológicos subyacentes, objetivos de los siguientes estudios, basados en la utilización de definiciones psicopatológicamente precisas, evaluaciones clínicas prospectivas y sistemáticas, y desde luego, abordajes que permitan evaluar estructuras y funciones cerebrales.

PATOLOGÍA DUAL (ADICCIONES)

El estudio del Diagnóstico Dual ha permitido evidenciar la asociación entre la comorbilidad de la psicopatología y el consumo de sustancias psicoactivas, así como una más amplia comprensión de las bases comunes etiopatogénicas entre ambas entidades nosológicas.

La tendencia mundial actual de la incorporación de los enfermos mentales graves a la comunidad, ha incrementado el número de usuarios de sustancias en la población general. Se estima que en los pacientes con esquizofrenia, el riesgo de presentar un trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida es 4.6 veces mayor que el de la población general, con una probabilidad de 3.6 veces para el alcohol, 5 veces para cannabis, 6.5 veces para el consumo de opiáceos, y 13 veces para cocaína. Las sustancias más consumidas son la nicotina (70-90%), el alcohol y el cannabis, seguidas por la cocaína en Estados Unidos, y las anfetaminas en Australia, observándose en los últimos años un aumento en la utilización de sustancias por vía intravenosa en los pacientes con esquizofrenia. La probabilidad de que un paciente con esquizofrenia presente un trastorno por uso de sustancias se asocia con los mismos factores que en la población general: adultos jóvenes, sexo masculino, desempleo, bajo nivel educativo, historia de personalidad A principalmente, trastornos de conducta y problemas familiares.

Diagnóstico dual

Las hipótesis más sólidas desde la perspectiva neurobiológica de la asociación de esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias son dos: la hipótesis de la automedicación y una segunda, en la que el consumo de sustancias sería la causa o un factor predisponente o detonante para la aparición de psicosis.

Hasta hace relativamente poco tiempo, las razones sobre el incremento del uso de sustancias en pacientes con esquizofrenia se basaban en la hipótesis de la automedicación. Si bien la mayoría de los usuarios no utiliza las sustancias para aliviar los síntomas positivos, sí lo hacen para tratar de mitigar los síntomas negativos, los problemas de sueño, la disforia y otros efectos adversos de los antipsicóticos, incluyendo los efectos extrapiramidales. Así pues, la preferencia por psicoestimulantes que potencian los mecanismos dopaminérgicos puede deberse a un intento de disminuir los efectos sedantes y extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos. La segunda teoría postula que la sustancia es la causa o factor predisponente de la psicosis. En este caso pueden presentarse tres situaciones:

- pacientes con carga genética predisponente, que en presencia de la sustancia se manifestaría fenotípicamente como una psicosis
- pacientes sin carga genética predisponente, en los que las sustancias per se podrían inducir psicosis
- personas vulnerables que sometidas a una o varias sustancias repetidamente, pueden desarrollar una psicosis por un fenómeno de sensibilización progresiva.

El consumo de alucinógenos y psicoestimulantes como factores predisponentes de la psicosis está cada vez más documentado, sin embargo, el consumo de cannabis como factor de riesgo para la esquizofrenia es aún motivo de controversia, pero no como factor de riesgo para presentar el primer episodio psicótico. Sin embargo, está aceptada la relación entre el consumo de cannabis, la psicosis y la depresión (cuadro 5), pudiendo el consumo de cannabis precipitar cuadros psicóticos agudos e incrementar el riesgo de esquizofrenia crónica en personas vulnerables, exacerbando por lo general, los síntomas. Si bien algunos estudios muestran que el uso de cannabis durante la adolescencia incrementa

Cuadro 5. Cannabis y Salud Mental

Autor	Resultados
McKay y Tennant Hall y Degenhardt	Precipita el inicio o recaída de la esquizofrenia en sujetos predispuestos y exacerba los síntomas.
Andreasson Zammit	Incrementa 6 veces el riesgo de esquizofrenia en grandes consumidores adolescentes.
Bovasso	Los síntomas depresivos son 4 veces más frecuentes en consumidores de cannabis.
Rey	Asociación entre el uso de cannabis y depresión
Van Os	Fuerte asociación entre cannabis y psicosis
Arsenault	Los sujetos con consumo de cannabis a los 15 años presentan una probabilidad 4 veces superior de presentar un trastorno esquizofreniforme a los 26 años. No reporta asociación con trastornos depresivos.

el riesgo de padecer esquizofrenia, es difícil establecer una causalidad directa del cannabis con la esquizofrenia.

La baja incidencia de la esquizofrenia, el hecho de que la mayoría de los pacientes adictos consuman otras sustancias además de cannabis, y que los síntomas prodrómicos podrían ser previos al consumo de cannabis, crean problemas metodológicos y explican la ausencia de evidencias claras. Además, si bien algunos autores han observado mayor utilización de cannabis en pacientes con menos síntomas negativos, especialmente en menores de 35 años, la menor gravedad de los pacientes con esquizofrenia con trastorno por uso de sustancias es controvertida.

El estudio CATIE (Lieberman 2005) que incluyó una población de 1,432 pacientes diagnosticados con esquizofrenia crónica, encontró que al menos el 60% de la muestra presentaba abuso de al menos de una sustancia, y de éstos, un 37% cumplía criterios de dependencia a alguna sustancia ilegal o al alcohol. El tipo de población resultó ser predominantemente masculina, jóvenes, solteros en situación de calle, de etnia afroamericana, con bajo nivel educativo, problemas durante la infancia, además de una alta asociación con síntomas afectivos de tipo depresivo y antecedentes de exacerbación de síntomas psicóticos, predominantemente síntomas positivos de la enfermedad. Otros estudios estiman la comorbilidad entre esquizofrenia y uso patológico de sustancias entre un 45 y 70% de acuerdo a la muestra estudiada. Se estima que quienes padecen esta enfermedad presentan un riesgo relativo mayor de desarrollar abuso o dependencia a alcohol del 3.3 y, sobre todo, un riesgo relativo de 6.2 de presentar abuso o dependencia a cualquier otra sustancia. Asimismo, ha sido reportado que el porcentaje de abuso de alcohol en pacientes con esquizofrenia varía del 12 al 50% a lo largo de la vida; de igual forma el porcentaje de abuso o dependencia estimado para cannabis se estima entre el 12 y 35%; el consumo de estimulantes oscila entre el 11 y 31%, mientras que para alucinógenos se encuentra entre el 5 y 15%; así como entre 3 y 11% lo hace en relación a sedantes del tipo benzodiacepínico.

En un estudio realizado en Australia (Buchanan 2002), se encontró que los pacientes con esquizofrenia que consumían alguna sustancia presentaban tasas de suicidio más elevadas que los que no consumían, así como un comportamiento agresivo, con una mayor tasa de recaídas y una mayor severidad de síntomas psicóticos y un incremento en la frecuencia de disquinesia tardía con aumentada resistencia a neurolepticos. Igualmente, reportaron que aquellos que abusan de alcohol son pacientes más disruptivos y desinhibidos, pero no necesariamente más psicóticos que el resto, y hallaron que entre la población estudiada de pacientes con esquizofrenia quienes consumían cannabis se presentaban síntomas psicóticos más severos con un incremento en el número de hospitalizaciones, y un aumento en la presencia de disquinesia tardía. Por otra parte, en aquellos que consumían cocaína, se presentaban más síntomas depresivos.

En términos generales, la asociación de esquizofrenia con el uso de sustancias, tiene implicaciones negativas en cuanto a los síntomas, mostrando un incremento importante en la presentación de síntomas psicóticos, mala adherencia a tratamiento farmacológico y un aumento en la frecuencia y duración de hospitalizaciones requeridas, intentos suicidas, comportamiento impulsivo y violento, desempleo, además de presentar mayores y más severos problemas legales y de salud. Igualmente, entre quienes padecen patología dual se presentan con mayor frecuencia síntomas neurológicos y psiquiátricos en comparación con pacientes con esquizofrenia no consumidores.

Se sabe que pacientes duales presentan con mayor frecuencia parkinsonismo por uso de antipsicóticos; igualmente, una vez que la acatisia se presenta es mucho más fácil de manejar en quienes no presentan un consumo de sustancias comórbido. Lo anterior se puede explicar debido a que el consumo de cocaína y anfetaminas estimulan directamente la neurotransmisión dopaminérgica mediante bloqueo y revirtiendo el transporte dopaminérgico. Dentro de las manifestaciones psiquiátricas, mediante la utilización de la escala de PANSS, los pacientes con diagnóstico dual presentan resultados más elevados, particularmente de síntomas negativos comparados con pacientes con esquizofrenia no consumidores. Además, pacientes con diagnóstico dual presentan mayores índices de depresión que quienes no consumen sustancias ilegales en una proporción cercana al 2:1. Entre quienes presentaron mayor predominio de síntomas positivos, la respuesta al tratamiento farmacológico fue mucho mejor entre quienes no presentan abuso comórbido de sustancias (Buchanan 2002). Además, se tiene reporte de mayores problemas sociales y de adaptación que incluyen problemas legales, inestabilidad familiar y dificultad en el manejo de los recursos económicos, resumiendo que la severidad del abuso de sustancias es un factor predictor con un pronóstico desfavorable (cuadro 6).

Ha sido reportado un peor funcionamiento cognitivo durante la intoxicación y la exacerbación de la impulsividad,

Cuadro 6. Aspectos clínicos diferenciales entre la esquizofrenia con o sin trastorno por uso de sustancias

Autor	Resultados
Gearon y Bellak	Mayor riesgo de enfermedades y lesiones, especialmente entre el sexo femenino.
Dickev, Brunette y Drake	Incremento de riesgo de accidentes, victimización, agresiones y enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el VIH.
Waish	Aparición más temprana de la sintomatología psicótica (6 años antes si hay un trastorno por uso de sustancias asociado).
Wallace, Brennan y Arsenault	Mayor gravedad de los síntomas positivos y violencia.
Kavanagh Arsenault	Peor respuesta terapéutica y cursos menos favorables.

parecen coincidir con el incremento de riesgo de accidentes, victimización, agresiones y enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el VIH. Asimismo, los trastornos por uso de sustancias explican la mayoría de las diferencias observadas en actos violentos, tasas de problemática legal y encarcelamientos entre las personas con esquizofrenia y aquellas sin psicosis. Los individuos con esquizofrenia con trastorno por uso de sustancias se benefician menos del tratamiento y presentan menor tasa de remisión, mayor número de ingresos hospitalarios, peor historia laboral, mayor inestabilidad en sus patrones de vida y de vivienda, mayor necesidad de ayudas de bienestar social y mayor frecuencia de atención en los servicios de urgencia. Las familias de estos pacientes soportan mayor carga económica y emocional, y las relaciones familiares pueden llegar a desaparecer. Todo esto ocurre en el contexto de un menor cumplimiento del tratamiento y de las consultas programadas, así como menor vinculación con los recursos de salud mental comunitarios.

El uso de sustancias con fines recreativos interacciona con los antipsicóticos y potencia los efectos adversos y el incumplimiento terapéutico. Así, el alcohol incrementa la sedación de los antipsicóticos y algunos pacientes interrumpen por ello la medicación. Se ha descrito también un incremento del riesgo de disquinesia tardía en los pacientes consumidores de cannabis o alcohol. La nicotina disminuye las concentraciones séricas de algunos antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, tiotixeno, olanzapina, clozapina) hasta en un 50%, debiendo incrementar la dosis en fumadores para que sea efectiva, así como ajustar las dosis ante la supresión o disminución del hábito tabáquico. Sin embargo, si bien el consumo de nicotina puede reducir los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos a corto plazo, la interrupción o reducción del consumo de nicotina puede producir un aumento de los efectos extrapiramidales por dos mecanismos: a) mayor dosis efectiva del fármaco y b) reducción de la actividad dopaminérgica. La nicotina podría mejorar el rendimiento cognitivo, incluyendo la atención selectiva, la habituación a estímulos repetidos y los déficits de memoria inducidos por el haloperidol, así como los efectos extrapiramidales. Existen estudios que comentan que a menudo los pacientes con uso concomitante de sustancias muestran igual o mejor ajuste premórbido y mayor número de contactos sociales que aquellos con únicamente esquizofrenia.

Abordaje

En el manejo de los pacientes con esquizofrenia con trastorno por uso de sustancias debemos seguir los principios generales del tratamiento de pacientes con diagnóstico dual. Los pacientes con esquizofrenia pueden utilizar sustancias de forma recreativa como la mayoría de la población, y aun sabiendo que pequeños consumos de sustancias pueden ser problemáticos para algunos individuos, a menudo se requiere ser flexible en los objetivos del tratamiento. Es ne-

cesario tomar como objetivo prioritario aquellas sustancias que puedan desestabilizar al paciente y ser motivo de exacerbaciones clínicas o de abandonos de tratamiento.

Se ha observado que las intervenciones tendentes al incremento motivacional son efectivas para ayudar a los pacientes en el control del consumo de sustancias. Se estimula y refuerza a los pacientes para que examinen los costos y beneficios del abuso de sustancias, y para que modifiquen sus creencias erróneas sobre los efectos de las sustancias. Los episodios psicóticos agudos inducidos por sustancias dan la oportunidad al clínico y al paciente de evidenciar el impacto del uso de la sustancia y valorar conjuntamente los costos, riesgos y beneficios. La esquizofrenia y el abuso de sustancias son interdependientes, por lo que los métodos de tratamiento en paralelo o secuenciales no son tan efectivos como el tratamiento integrado, entendido como el abordaje terapéutico de ambos trastornos realizado por el mismo equipo, de ahí la relevancia de la Adictología Psiquiátrica. Sin embargo, esto no es posible en muchas ocasiones por la dicotomía establecida en los sistemas de salud, entre los dispositivos de salud mental y los de abuso de sustancias, además por la baja disponibilidad de personal especializado en esta área conjunta.

Intervenciones farmacológicas generales

El tratamiento farmacológico es, en general, similar al que se realiza en los pacientes con esquizofrenia sin trastorno por uso de sustancias. Se deben tener en cuenta una serie de consideraciones, como son la alta sensibilidad a los antipsicóticos que presentan estos pacientes, las interacciones farmacológicas entre los antipsicóticos y las sustancias de abuso, y por último, las altas tasas de incumplimiento terapéutico. El objetivo inicial del tratamiento de los pacientes agudos en régimen de hospitalización es el manejo de la hostilidad y la agitación, así como la rápida estabilización de los síntomas psicóticos, sin perder de vista objetivos a largo plazo, como intentar minimizar los efectos adversos, asegurar en lo posible el cumplimiento terapéutico al alta y mejorar la calidad de vida a través de la intervención bajo el concepto del diagnóstico dual.

Antipsicóticos atípicos

Dada la dificultad de tratamiento de los pacientes con esquizofrenia con trastorno por uso de sustancias y su consideración como esquizofrenias resistentes, los antipsicóticos atípicos han sido los fármacos más evaluados en estos pacientes. La clozapina ha sido ampliamente estudiada y muestra gran eficacia clínica y aproximadamente la misma efectividad en pacientes psicóticos resistentes con y sin trastorno por uso de sustancias. Sin embargo, el riesgo de agranulocitosis y la obligación de un control hemático semanal durante las primeras 18 semanas hace que los clínicos inicien el tratamiento agudo con otros antipsicóticos atípicos como la risperidona o la olanzapina.

Cuadro 7. Eficacia de los antipsicóticos atípicos en pacientes con trastornos psicóticos y por uso de sustancias (TUS)

Autores	Fármaco	Sustancias	No.	Características	Eficacia
Buckley	Clozapina	TUS	29	Retrospectivo. Influencia del antipsicótico en el TUS	+
Yovell y Opler	Clozapina	Cocaína	1	Estudio de caso. Reducir el abuso	+
Albanese	Clozapina	TUS	2	Estudios de casos. Reducir el consumo de alcohol y otras sustancias	+
Marcus y Snyder	Clozapina	Nicotina y TUS	13	Estudios de casos. Reducir los consumos	+
McEvoy	Clozapina	Nicotina	12	Doble ciego. Reducir la nicotina	+
Huang	Risperidona	Alcohol	7	3 meses de seguimiento	+
Misra y Kofoed	Risperidona	Metanfetamina	1	Estudios de casos	+
Soyka y cols.	Risperidona	Alcohol	1	Estudios de casos	+
Conley y cols.	Olanzapina	TUS	60	Prospectivo. Eficacia antipsicótica. Tolerancia	+
Buckley	Clozapina	TUS	1	Estudios de casos	+
Casas	Risperidona	Opiáceos	16	Prospectivo de 6 meses	+
Zimmet	Clozapina	TUS	5	Eficacia de los antipsicóticos. Tolerancia	+
Drake	Clozapina	Alcohol	58	Prospectivo y retrospectivo. Eficacia de los antipsicóticos. Consumo de sustancias	+
Casas	Risperidona	Opiáceos	36	Retrospectivo. Eficacia de los antipsicóticos. Consumo de sustancias	+
			18	Abierto; 6 meses. Eficacia y seguridad	

Existen cada vez más evidencias del impacto positivo de los antipsicóticos atípicos en la reducción del consumo de alcohol, cocaína y opiáceos. Los principales estudios se enumeran en el cuadro 7. Estos estudios muestran que a pesar de la escasez de estudios controlados, cada vez existen más datos que evidencian que los pacientes psicóticos con trastorno por uso de sustancias obtienen mejores resultados en el uso de éstas cuando reciben los nuevos antipsicóticos.

Para una correcta dosificación, seguiremos las Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales (RTM-II) y en Diagnóstico Dual. Las pautas de dosificación de los episodios psicóticos agudos y del trastorno por uso de sustancias se describen en el cuadro 8.

Intervenciones farmacológicas específicas de los trastornos por uso de sustancias

Dependencia a la nicotina

La tasa de tabaquismo en la esquizofrenia es mayor en pacientes crónicos hospitalizados y se asocia a un mayor grado de psicopatología.

Cuadro 8. Antipsicóticos de primera elección en episodios psicóticos agudos y trastornos por uso de sustancias

Fármaco	Dosis oral (mg/día)
Olanzapina	10-15
Risperidona	4-6
Quetiapina	200-400

A pesar de no existir demasiados estudios de tratamiento en sujetos con esquizofrenia dependientes de nicotina, algunos datos sugieren que la utilización combinada de sustitutos de nicotina a dosis altas podría ser eficaz y segura en la deshabituación tabáquica en pacientes con psicosis crónicas. También se puede emplear de forma segura el Bupropión.

Existen datos controversiales sobre el uso del Vareniclina, por el riesgo de exacerbar la sintomatología psicótica en el paciente.

Estas dosis sugeridas son solamente orientadoras, y en algunos casos pueden aumentarse según las necesidades del paciente. Lo anterior no excluye el uso de antipsicóticos típicos, lo cual dependerá de cada caso en particular. Se recomienda el tratamiento farmacológico hasta que desaparezcan los síntomas psicóticos.

Por consenso mundial, se recomienda un mínimo de tres a seis meses de empleo de los antipsicóticos, debiendo particularizar el caso en la situación de necesidad de ameritar ampliar el tiempo de manejo. En los pacientes con escasa mejoría se puede intentar la administración de dosis de clozapina de 300-450 mg/día. Sin embargo, estos fármacos no están exentos de efectos adversos (cuadro 9).

El riesgo de agranulocitosis con el tratamiento por clozapina requiere la monitorización regular. La clozapina también se ha asociado en algunos casos con miocardiopatía y miocarditis fatal, por lo que es conveniente monitorizar a los pacientes.

Antipsicóticos típicos

Estos fármacos están siendo relegados por los antipsicóticos atípicos en los pacientes con diagnóstico dual, princi-

Cuadro 9. Efectos adversos de los principales antipsicóticos atípicos empleados en diagnóstico dual

	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona
Efectos Hemáticos	+++	+	+	+
Síndrome extrapiramidal	+	+ ^a	+	++ ^a
Hipotensión ortostática	++++	++	++	+++
Riesgo de convulsiones	+++ ^b	+	+	+
Sedación	+++++	+++	+++	++
Efectos anticolinérgicos	++++	+++	++	+
Aumento transaminasas	++	+	++	++
Aumento ponderal	++++	++++	++	++
Síndrome neuroléptico maligno	+	+	+	Desconocido

^a El efecto es dependiente de la dosis; ^b Con dosis > 600 mg/día.

+, muy bajo; ++, bajo; +++, moderado; +++++, alto; ++++++, muy alto.

palmente por el aumento de los efectos extrapiramidales, la escasa eficacia y la menor capacidad de retención. Los pocos estudios realizados con haloperidol, flufenazina y perfenazina no aportan datos sobre la disminución del consumo de sustancias de abuso en pacientes con esquizofrenia, a excepción de un estudio realizado con flupentixol, que refiere una disminución del consumo de cocaína. También se ha descrito en pacientes consumidores de cocaína la necesidad de mayores dosis de antipsicóticos clásicos, observándose mayor riesgo de disquinesia tardía. En tratamientos a largo plazo, estos fármacos parecen incrementar el efecto reforzador de la cocaína. Por estas razones, si bien se trataría de una segunda opción de tratamiento, en los episodios agudos se recomienda principalmente haloperidol, perfenazina y zuclopentixol (cuadro 10). Si por excesiva agitación o imposibilidad de utilizar la vía oral es necesario usar la vía intramuscular, se recomienda la mitad de la dosis por vía oral y se administra cada 6-8 horas.

Diversos estudios sugieren que el uso de bupropión en pacientes con esquizofrenia puede ser beneficioso para reducir el hábito tabáquico. Ahora bien, el bupropión se ha relacionado con la aparición de convulsiones y psicosis en tasas mayores que otros antidepressivos, pudiendo también inducir psicosis. El riesgo de convulsiones es dependiente de la dosis, estando aumentado por factores predisponentes (historia de convulsiones previas, trastornos de la conducta alimentaria, dependencia de alcohol, diabetes mellitus inestable, traumatismo craneoencefálico, tumores del sistema

nervioso central). En aquellos pacientes con historia de psicosis o manía se requiere una monitorización más estrecha, por lo que algunos autores recomiendan reducir la dosis a 150 mg/día. Con adecuado control puede ser una buena opción farmacológica (Bond 2001).

Dependencia al alcohol

No existen estudios controlados de acamprosato en la dependencia de alcohol en pacientes con esquizofrenia, y la naltrexona todavía no ha mostrado mayor efectividad en el tratamiento del abuso de alcohol en pacientes con esquizofrenia. Por otra parte, aunque el disulfiram es un fármaco clásico para el tratamiento de la dependencia de alcohol, existen sólo evidencias moderadas de su beneficio.

Estudios de casos muestran que el disulfiram puede ser de utilidad en pacientes con esquizofrenia y dependencia de alcohol sin un incremento de los síntomas positivos. Las indicaciones para el uso del disulfiram en pacientes con esquizofrenia son similares a su uso en pacientes con dependencia a alcohol. Los pacientes requieren firmar un consentimiento informado para la utilización de este fármaco, presentar suficiente motivación y no presentar trastornos orgánicos cerebrales ni cardíacos que puedan exacerbarse por la reacción alcohol-disulfiram, e idealmente debería de ser prescrito bajo supervisión. Algunos estudios muestran que el disulfiram a dosis elevadas (1 mg/día) podría exacerbar o desencadenar síntomas psicóticos debido a la mayor acumulación de dopamina, por la capacidad del disulfiram de inhibir la dopamina beta-hidroxilasa. Sin embargo, dosis de 250 mg/día no parecen inducir complicaciones significativas en pacientes con dependencia a alcohol y trastornos psicóticos (Pilling 2002).

Dependencia a los opiáceos

No existen estudios controlados sobre el uso de metadona en pacientes con psicosis y dependencia a opiáceos. Sin embargo, existe un gran número de pacientes con esquizofrenia en

Cuadro 10. Antipsicóticos clásicos utilizados en episodios psicóticos agudos y trastornos por uso de sustancias

Fármaco	Dosis oral (mg/día)
Haloperidol	10-40
Perfenazina	16-40
Zuclopentixol	50-200

tratamiento de mantenimiento con metadona que presentan los mismos efectos adversos que los pacientes sin esquizofrenia. En la actualidad, algunos autores indican programas de metadona para el tratamiento de primera elección en pacientes dependientes de opiáceos con psicosis, principalmente por su mayor capacidad de retención y el efecto antipsicótico del clorhidrato de metadona, con disminución de la agresividad y de la ideación paranoide. En general, la dosis inicial de metadona no debe exceder los 20 mg/día, incrementándose 5 mg/día, con una dosis máxima al final de la primera semana de 50 mg/día. La dosis máxima varía con los diversos autores entre 60 y 120 mg/día, mientras que otros recomiendan dosis superiores a 200 mg/día. La naltrexona no parece empeorar la sintomatología psicótica, pudiendo ser de utilidad moderada (Pilling 2002). Si hay que realizar una desintoxicación de opiáceos en pacientes con esquizofrenia, es preferible utilizar antipsicóticos y benzodiazepinas antes que los fármacos agonistas dopaminérgicos, dada la posibilidad de que aumente la inquietud y se induzcan recidivas psicóticas al retirar estos últimos.

Dependencia a los psicoestimulantes

Si bien no existen estudios controlados para el tratamiento de la dependencia de anfetaminas o cocaína en pacientes con esquizofrenia, estudios de casos sugieren que la olanzapina y la risperidona pueden ser eficaces en la disminución del consumo de estas sustancias en dichos pacientes. De igual forma, algunos autores han relacionado a los antipsicóticos atípicos con una disminución del número de recaídas y de la apetencia por el consumo (craving) en pacientes con esquizofrenia y dependencia de cocaína (Turkington 2002). Asimismo, se ha descrito que los pacientes psicóticos consumidores de cocaína requieren mayores dosis de antipsicóticos y, a menudo, anticolinérgicos.

Intervenciones psicosociales

El abordaje del Diagnóstico Dual a través de intervenciones psicosociales específicas, es reciente. Dichas intervenciones deberían incluir los siguientes objetivos: a) establecimiento y mantenimiento de la alianza terapéutica; b) vigilancia del estado clínico del paciente; c) tratamiento de los estados de intoxicación y abstinencia; d) desarrollo y facilitación del cumplimiento de un programa terapéutico individualizado; e) prevención de las recaídas; f) educación sanitaria individual y familiar; g) reducción de la comorbilidad y de las secuelas del consumo; h) integración de las intervenciones realizadas con la coordinación de profesionales de otras disciplinas, organizaciones no gubernamentales, etc. Según diversos autores (Sellwood 2001), los tratamientos psicológicos en pacientes con esquizofrenia deberían valorarse de acuerdo con las necesidades del paciente, diferenciando al menos tres grupos: los pacientes con problemas leves relacionados con sustancias que se beneficiarían de breves in-

tervenciones motivacionales, aquellos que se beneficiarían de intervenciones más amplias con entrenamiento en habilidades y soporte social, y un tercer grupo con graves déficits cognitivos que requerirán un entorno estructurado continuo y soporte social por un período indefinido.

El abordaje terapéutico de estos pacientes debe realizarse mediante las técnicas específicas utilizadas en el tratamiento de las adicciones (terapias cognitivo/conductuales, prevención de recaídas, entrevistas motivacionales, grupos de ayuda mutua, intervenciones familiares, resolución de conflictos, modificaciones del estilo de vida, estrategias de refuerzo comunitario, estrategias de asertividad), modificadas específicamente para pacientes con psicosis. Además de lo anterior, deben incluirse intervenciones psicosociales dirigidas a mejorar las relaciones interpersonales, las habilidades sociales y la adaptación familiar y laboral si es posible. Dichos programas han de ser flexibles tanto en sus objetivos como en su duración, siendo desaconsejables grandes cambios de vida y fomentando principalmente la alianza terapéutica (Lieberman 2003).

Los grupos de ayuda mutua -basados en los 12 pasos-, principalmente utilizados escasamente en pacientes comórbidos, tienen una efectividad limitada porque no ofrecen una aproximación integrada de estos trastornos, presentan objetivos inflexibles y, en ocasiones, son contrarios a la administración de pautas farmacológicas. Estos pacientes pueden sentirse incómodos, con sentimientos de ser vigilados, diferentes y fuera de lugar en grupos de personas sin psicosis. Su inquietud y, a veces, la imposibilidad de permanecer sentados largo tiempo dificultan su permanencia en reuniones largas. La mayoría no se identifica con las pérdidas sociales (pareja, trabajo o propiedades) de otros miembros del grupo. Cabe señalar que el modelo de ayuda mutua muestra efectividad en otros casos, aun de patología dual (trastornos de personalidad, sobre todo). A la inversa, cuando estos grupos son realizados entre pares y la vivencia de enfermedad mental es parte del trabajo grupal, se observan beneficios. Estudios muestran la efectividad de asociar al tratamiento de rutina (manejo clínico por el equipo de tratamiento, incluyendo mantenimiento con antipsicóticos, seguimiento ambulatorio y acceso a las actividades de rehabilitación comunitaria) un programa integrado por entrevistas motivacionales, terapia cognitivo/conductual e intervenciones familiares, observándose que el porcentaje de días de no consumo fue superior en el grupo de tratamiento intensivo integrado que en el de rutina. Concretamente, los pacientes psicóticos con trastorno por uso de sustancias responden mejor en un programa integrado que ofrezca en el mismo servicio terapias para ambos trastornos.

Los elementos esenciales de un programa de terapia integrada son: continuidad de cuidados, tratamiento de la adicción (incluyendo farmacoterapia especializada), psicoterapia que tenga en cuenta la comorbilidad, vivienda segura con supervisión y rehabilitación ocupacional y laboral (Olfson 2003). Todo ello repercutirá en una mayor partici-

pación y apego al tratamiento, menor uso de alcohol y otras sustancias, alojamientos más estables y mayores niveles de funcionamiento y calidad de vida.

En este apartado se han expuesto sólo algunas generalidades que tratan sobre la implícita complejidad que entraña el manejo de este tipo de pacientes, y se espera generar interés para ahondar en el conocimiento del diagnóstico dual.

POBLACIONES ESPECIALES

Ancianos

Tradicionalmente se ha considerado a la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos como un problema propio del comienzo de la edad adulta, y se le ha dado poca o escasa atención a los trastornos psicóticos del anciano (Jeste 1991). Por otra parte, se ha visto un incremento en la longevidad de los pacientes con esquizofrenia, poniendo de relieve los problemas clínicos, asistenciales y terapéuticos de estos trastornos. En el plano terapéutico, la eficacia de los fármacos antipsicóticos está plenamente aceptada; sin embargo, su empleo en ancianos expone a riesgos iatrogénicos notables, entre ellos, la disquinesia tardía. Es importante resaltar que la FDA en los Estados Unidos ha lanzado advertencias sobre los riesgos metabólicos, cardíacos, cerebrovasculares, y la mortalidad asociados al uso de antipsicóticos atípicos en esta población (Karim 2005) [B3]. En lo asistencial, la discapacidad atribuible a los trastornos psicóticos en el anciano, se potencia si coincide con otras causas de incapacidad, como enfermedades neurológicas y/o cardiopatías, y ante la falta de una red social de apoyo, con frecuencia se da la reclusión institucional del paciente, generando ésta problemas por sí misma, como el aumento en costos sociales y el tratamiento psiquiátrico obligado en instituciones y residencias.

La esquizofrenia en los ancianos se encuentra entre los trastornos cuyo tratamiento resulta más caro si se consideran los costos totales por persona. Además, siendo una patología discapacitante en cualquier edad, importa explorar el papel que tiene en el adulto mayor, tanto en su inicio tardío, como las consecuencias médicas, cognoscitivas y sociales de su inicio temprano.

Esquizofrenia de inicio tardío

“Esquizofrenia de Inicio Tardío” fue un término acuñado por Manfred Bleuler en 1943 para describir una forma de

esquizofrenia iniciada entre los 40 y 60 años de edad (Riecher 1995).

A pesar de la aceptación histórica de este concepto, las dos escuelas psiquiátricas de mayor influencia en la clínica actual (británica y americana), tienen una postura ambivalente atribuida sobre todo a factores como la rareza del trastorno, la mala definición conceptual o simples diferencias en sus términos. Krassoievitch (Krassoievitch 2004) refiere que el término tardío es impreciso, ya que un trastorno que empieza a los 40 años es tardío, y otro de inicio a los 60 es muy tardío. Este autor continúa mencionando que el límite de edad es totalmente arbitrario para tipificar un padecimiento, cualquiera que sea éste. Aunque también reconoce que los efectos patoplásticos relacionados con la situación existencial en el ámbito psicológico, biológico y social en esta época histórica difieren considerablemente entre la edad madura y la vejez.

Los escasos estudios epidemiológicos sobre la esquizofrenia en el anciano (o de inicio tardío), reportan prevalencias del 0.2 al 0.6%, lo que contrasta con cifras en torno al 1% de los sujetos más jóvenes (Keith 1991).

Los datos de estos estudios se muestran en el cuadro 11. El estudio epidemiológico Catchments Area (ECA) ha sido criticado, porque la muestra poblacional no es representativa, ya que se excluyeron los lugares donde este tipo de enfermos tienden a concentrarse (Karim 2005).

Estudios sobre la edad de aparición de la esquizofrenia revelan que, aunque la mayoría de los casos tienen un inicio precoz (menos de 45 años), hay un porcentaje alrededor del 12% que presentan síntomas psicóticos de un comienzo tardío. De esta manera, aunque se trata de una patología rara, el problema planteado por esta enfermedad es importante en cifras absolutas, dadas las tendencias demográficas mundiales (Keith 1991).

Debido a que la mayoría de los sujetos con esquizofrenia de inicio tardío cumplen los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para ésta, no puede hablarse propiamente de tipos clínicos diferentes. Sin embargo, la esquizofrenia de inicio tardío tiene rasgos que las distinguen de la de inicio temprano, por ejemplo: predomina en el sexo femenino, con frecuencia exhibe ideas delirantes paranoides y persecutorias, la frecuencia del trastorno formal del pensamiento es menor o hay menos síntomas negativos (aislamiento social y aplanamiento emocional), está caracterizada por una mejor adaptación premórbida y tienen mejor rendimiento neuropsicológico (sobre todo en aprendizaje y en abstrac-

Cuadro 11. Prevalencia de Esquizofrenia de inicio tardío en sujetos mayores a 65 años

Autor, año de publicación	Lugar del estudio	Prevalencia (%)	Tasa de incidencia
Regier y cols. 1993	ECA-US	0.3	
Bland y cols. 1988	Edmonton, Canadá	0.0	
Copeland y cols. 1988	Liverpool, Inglaterra	0.12	45/1,000,000

ción/flexibilidad cognoscitivas). Se han hallado también diferencias en algunas de las estructuras cerebrales (mayor tamaño del tálamo en comparación con los de inicio en edades tempranas), o en los efectos terapéuticos (respuesta con dosis menores de antipsicóticos) en los casos de inicio tardío (Kulhara 1999).

En el año 2000, un grupo internacional de consenso propuso dividir las psicosis no afectivas ni orgánicas del anciano en dos categorías diagnósticas según la edad de comienzo: esquizofrenia de inicio a edades intermedias (posterior a los 44 años) y psicosis pseudoesquizofrénica de inicio muy tardío (posterior a los 60 años) (Howard 2000).

Las causas de la esquizofrenia tardía no son claras. Una mayor frecuencia de esquizofrenia en familias de primer grado, apunta hacia factores genéticos comunes a las formas precoces y tardías, aunque existe una carga genética menor en las tardías. Éstas pueden consistir en un subtipo neurobiológico de esquizofrenia.

Muchos autores destacan la importancia de la afectación sensorial como factor asociado al desarrollo de la esquizofrenia tardía. Se encuentra un déficit auditivo hasta en un 30% de los casos, seguido de déficit visual. Otros investigadores han destacado la importancia de factores como la personalidad premórbida de tipo paranoide o esquizoide (Vahia 2010).

La esquizofrenia tardía suele ser crónica, pero sin el deterioro característico de la esquizofrenia precoz. A pesar de que algunos estudios señalan cierta progresión de la esquizofrenia hacia un síndrome demencial, es probable que dichos estudios hayan incluido muestras de sujetos con síntomas psicóticos correspondientes a demencias incipientes (Vahia 2010).

Consecuencias de la esquizofrenia de inicio temprano en el adulto mayor

La esquizofrenia de inicio temprano representa el 90% de los casos. Existen datos que sugieren que con la edad se produce una atenuación de los síntomas, especialmente de los positivos y comportamentales, lo que permitiría una rehabilitación social de los pacientes (Bankole 2008). Sin embargo, a esto se opone la comorbilidad con otras enfermedades médicas y psiquiátricas, así como los problemas sociales inherentes a estos casos (Kirkpatrick 2008).

Los pacientes con esquizofrenia tienen una disminución aproximada de un 20% en la expectativa de vida, comparada con la de la población general. Hay factores asociados a este fenómeno que no deben ignorarse en su tratamiento: la farmacoterapia, el estrés crónico, los hábitos de vida y un incremento del riesgo suicida. Otra complicación es el deterioro cognoscitivo que altera la esperanza y calidad de vida del paciente geriátrico con esquizofrenia (Rown 1997, Karim 2005).

Existe la hipótesis de que la esquizofrenia acelera el envejecimiento, pero algunos hallazgos sugieren mayor pre-

valencia de las condiciones asociadas a dicho proceso (Kirkpatrick 2008):

- Incremento de la resistencia a la insulina
- Hiperlipidemia
- Incremento de la presión arterial
- Disminución de la densidad ósea
- Engrosamiento del cristalino
- Piel arrugada y adelgazada
- Adelgazamiento del pelo
- Disminución de la masa muscular

A pesar de los hallazgos citados, la hipótesis del envejecimiento acelerado puede ser refutada mientras estos hallazgos no sean corroborados en muestras comparadas con sujetos control sin esquizofrenia. Otros medios para detectar la influencia de la esquizofrenia en el envejecimiento, son estudios moleculares que incluyan la hormona de crecimiento, la vía de señalización, el telómero y la molécula reparadora de ADN. Los conocimientos actuales no confirman la asociación entre la esquizofrenia y el envejecimiento (Kirkpatrick 2008).

Deterioro cognoscitivo

Kreapelin fue el primero en conceptualizar la esquizofrenia como un trastorno que cursaba con un deterioro cognoscitivo progresivo. Reconoció que la orientación, la memoria y percepción estaban relativamente conservadas, mientras que otras funciones como la eficiencia intelectual y la atención, estaban disminuidas, de ahí partió su concepto de *dementia praecox*. En los últimos años, con el desarrollo de las neurociencias, se han documentado plenamente alteraciones en las funciones ejecutivas desde el primer brote psicótico, alteraciones en la memoria y atención; éstas condicionan cambios en el contenido (ideas delirantes) y curso del pensamiento (pensamiento desorganizado) que deterioran el lenguaje e impiden la comunicación e interacción social. Las alteraciones cognoscitivas que presenta la esquizofrenia hacen que el rendimiento intelectual de los pacientes con esquizofrenia sea menor al de los sujetos sanos (Cohen 2006, Karim 2005).

Los cambios cognoscitivos observados en la esquizofrenia que aparecen incluso en el primer brote psicótico, se traslapan con los relacionados al envejecimiento. Sin embargo, los pacientes ancianos con esquizofrenia tienen un rendimiento menor a sus controles sanos. Además, los cambios cognoscitivos de estos pacientes envejecidos, son más rápidos que en la población sana. Los cambios en las habilidades cognoscitivas en la esquizofrenia, comparados con el proceso simple de envejecimiento, muestran diferencias en los mecanismos subyacentes (Rajji 2009).

La posible presencia de circuitos neurológicos vulnerables al deterioro, en pacientes con esquizofrenia que presentan cambios en el envejecimiento, es tema de futuras investigaciones, ya que actualmente hay pocos estudios que comparen el rendimiento cognoscitivo entre ancianos sanos y ancianos con esquizofrenia; además de que su metodolo-

gía transversal y no longitudinal, impide hacer observaciones concluyentes (Rajji 2009).

En resumen, a pesar de la reticencia de los clínicos, se acepta la esquizofrenia de inicio tardío a nivel internacional. Dicho trastorno presenta diferencias epidemiológicas, clínicas y de pronóstico, comparado con la esquizofrenia de inicio temprano. Por último, el paciente anciano con esquizofrenia de inicio temprano tiene una menor sobrevida y mayor deterioro cognoscitivo que el paciente con esquizofrenia de inicio tardío y que sus controles sanos (Rajji 2009).

Niños y adolescentes

La esquizofrenia de inicio en la niñez o la adolescencia es un trastorno psicótico muy severo y devastador. Los criterios para llegar a este diagnóstico no cambian con la edad, según el DSM-IV-TR, excepto en los menores.

Más que deterioro en el funcionamiento, no se satisfacen las expectativas interpersonales, académicas u ocupacionales propias del nivel de desarrollo. Hasta antes de los años 70 también se aplicaba este diagnóstico a niños que ahora se considera sufren más bien de autismo. En la niñez, la aparición de la esquizofrenia se caracteriza por un desarrollo muy desigual y de inicio gradual. El lenguaje y el comportamiento social no sólo muestran retraso, sino son cualitativamente diferentes de lo observado en niños en cualquier etapa del desarrollo (American Psychiatric Association 2000, Dulcan 2003). Hay variaciones fenomenológicas dependientes de la edad de inicio de este trastorno: en la edad pediátrica, la esquizofrenia se caracteriza por un inicio más insidioso, síntomas negativos, mayor desorganización del pensamiento, alucinaciones en diferentes modalidades y menos ideas delirantes sistematizadas o persecutorias (Green 1992).

Datos clínicos

En la niñez y la adolescencia, el surgimiento de la esquizofrenia se relaciona con pobre funcionamiento premórbido y retrasos en el desarrollo temprano, tal como se ha reportado en el adulto, pero en la niñez y la adolescencia estos problemas son más comunes y severos (Alaghband 1995). Cabe añadir que estas dificultades premórbidas no son exclusivas de la esquizofrenia, y ocurren también en otras psicosis.

La presencia en edades tempranas de síntomas psicóticos aislados o atenuados, en combinación con alteraciones diversas en el desarrollo, constituyen un fenotipo premórbido de alto riesgo para llegar a sufrir esquizofrenia (Canon 1998). Frecuentemente, al inicio de la esquizofrenia el funcionamiento cognitivo se encuentra alterado. En promedio, los cocientes de inteligencia se encuentran en los 80, con déficit particular en la comprensión verbal, lenguaje y memoria de corto plazo, además de atención y funcionamiento ejecutivo deficientes.

Etiología

Hay una proporción de 10% de anomalías citogenéticas en pacientes con inicio del trastorno antes de los 13 años (Addington 2009). Al igual que en adultos, en menores se han identificado varios genes de susceptibilidad a la esquizofrenia, tales como los siguientes: DAOA, NRG1, DTNBP1 y GAD 1 (Addington 2005).

Se han descrito complicaciones durante embarazo y parto en adultos que posteriormente desarrollan esquizofrenia. La combinación de riesgo genético con daño adquirido ha sugerido una teoría del neurodesarrollo con anomalías tempranas del SNC que contribuyen después a aumentar la vulnerabilidad a la esquizofrenia (Loth 2012).

El estudio de un grupo de adolescentes con esquizofrenia ha mostrado disminución significativa en la materia gris temporal y frontal, en comparación con los controles, así como volumen cerebral y materia gris reducidos en hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia de inicio en la niñez (Weinberger 2002, Rapoport 1999).

En cuanto al papel del consumo de cannabis, hasta el momento éste no se ha implicado directamente en el inicio de esquizofrenia en la niñez y la adolescencia, debido posiblemente a la relativa baja prevalencia del uso de cannabis en adolescentes más jóvenes y a la corta duración entre la exposición y la presentación de la psicosis. Sin embargo, el uso de cannabis se asocia con un inicio más temprano de la psicosis en adultos (Arendt 2005).

Respecto a los riesgos psicosociales, no se ha comprobado que exista una relación causal entre emoción expresada y desencadenamiento de esquizofrenia en la adolescencia. Parece que los padres de niños con esquizofrenia, generalmente, expresan menores niveles de criticismo y hostilidad que los padres de pacientes de inicio en la adultez, debido a la mayor tendencia a atribuir el comportamiento de sus hijos a una enfermedad que está fuera de su control (Hooley 1987). Los traumas en la niñez temprana se han correlacionado con la generación de síntomas psicóticos. Los niños que experimentaron maltrato por un adulto o acoso por los padres, tendían a reportar más síntomas psicóticos a los 12 años en un estudio hecho con gemelos (Arseneault 2011). Y en otro estudio, niños que habían sido víctimas de acoso por los padres entre los 8 y 10 años, tenían doble posibilidad de presentar síntomas psicóticos posteriormente (Schreier 2009).

Epidemiología

La esquizofrenia de inicio muy temprano (antes de los 13 años) es muy rara, aun menos común que el trastorno autista. La prevalencia antes de la adolescencia es menor de 0.1%, después de la pubertad aumenta y se acerca a los niveles de los adultos al final de la adolescencia. Es más frecuente en varones, y típicamente tiene un principio insidioso y un curso crónico. Síntomas premórbidos comunes son: retrasos en el desarrollo motriz y del lenguaje, problemas acadé-

cos, poca atención, hiperactividad, comportamiento disruptivo y aislamiento social. En la esquizofrenia de inicio en la adolescencia, frecuentemente han existido deficiencias premórbidas sociales, motoras y del lenguaje. Algunos adolescentes presentan episodios y remisiones similares a los encontrados en adultos. Los adolescentes con esquizofrenia se encuentran en riesgo aumentado de morir por suicidio o en accidentes (Dulcan 2003).

Diagnóstico diferencial

Los síntomas psicóticos en niños y adolescentes son inespecíficos en términos de diagnóstico, y ocurren en varios trastornos psiquiátricos funcionales y orgánicos cerebrales (Alaghband 1995). El diagnóstico de esquizofrenia requiere la exclusión de trastornos del ánimo con síntomas psicóticos (trastorno bipolar), trastorno inducido por sustancias y psicosis debida a condiciones médicas. Se debe considerar a las siguientes entidades cuando se evalúa a un niño o adolescente en quien se sospecha esquizofrenia: psicosis secundaria a epilepsia y psicosis de episodio único; trastornos neurodegenerativos; tumor del SNC; trastorno orgánico progresivo del SNC; trastorno esquizoafectivo; trastorno cromosómico (síndrome de deleción del 22q11). También hay que diferenciar los síntomas de la esquizofrenia de: déficit cognitivos, depresión pediátrica, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno límite de personalidad, trastorno generalizado del desarrollo, porfiria aguda y enfermedad de Wilson.

La evaluación de un niño o adolescente con posible esquizofrenia debe constar de una historia detallada, examen mental y físico. El grado de extensión de exámenes médicos y neurológicos, y la realización de estudios de neuroimagen y electroencefalografía deben ser guiados por la historia clínica y el examen neurológico.

Tratamiento

La hospitalización es necesaria para aquellos cuyo comportamiento puede ser peligroso para ellos mismos o para quienes les rodean. La terapia farmacológica es esencial en el tratamiento de individuos con esquizofrenia. La terapia electroconvulsiva también puede estar indicada en los casos raros que no respondan a los medicamentos (Loth 2012) [C3].

Debido al escaso número de estudios de antipsicóticos conducidos en niños y adolescentes, es necesario extrapolar la mayor parte de la evidencia sobre su eficacia de estudios en adultos. Hay que tener en cuenta que niños y adolescentes muestran mayor sensibilidad que los adultos a un rango de eventos adversos relacionados con antipsicóticos tales como efectos extrapiramidales colaterales y resistencia al tratamiento con los antipsicóticos tradicionales. También tienden más a presentar aumento de peso, obesidad, elevación de prolactina, sedación y síndrome metabólico con los antipsicóticos atípicos más nuevos (Kumra 1998, Ratzoni 2002, Corell 2006).

Al comparar en adolescentes con esquizofrenia, la eficacia de los antipsicóticos atípicos (risperidona y olanzapina)

vs. los típicos (haloperidol), se ha reportado eficacia similar contra síntomas psicóticos (con una tendencia no significativa a favor de los atípicos), pero un perfil diferente de efectos adversos (Gothelf 2003) [B2]. Los síntomas extrapiramidales son más comunes con haloperidol y risperidona en dosis altas, que con olanzapina. La ganancia de peso y la obesidad son más comunes con olanzapina, en segundo lugar con risperidona y, por último, con haloperidol. La sedación es mayor con olanzapina y haloperidol que con risperidona (Toren 2004) [B3]. El UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), ha recomendado el uso de atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpride y zotapina) en pacientes con primer episodio y en aquéllos con terapia ya establecida que muestran resistencia a los antipsicóticos típicos. La evidencia clínica sugiere que la clozapina es el antipsicótico más efectivo en la esquizofrenia de inicio en la niñez y la adolescencia, aunque su uso está restringido a los casos con resistencia al tratamiento debido al riesgo de producir discrasias sanguíneas (NICE). Cabe mencionar que, aunque asociada primariamente a la clozapina, la agranulocitosis puede ocurrir con cualquier agente antipsicótico.

Aunque los atípicos reducen el riesgo de síntomas extrapiramidales, pueden producir otros efectos problemáticos (generalmente relacionados con la dosis), que incluyen la ganancia de peso (olanzapina, clozapina, risperidona), sedación, hipersalivación y convulsiones (clozapina, olanzapina, quetiapina), e hiperprolactinemia (risperidona, amisulpride). Olanzapina y quetiapina aumentan significativamente el colesterol total y los triglicéridos. La risperidona también aumenta significativamente los triglicéridos (AACAP 2001).

Es necesario supervisar cuidadosamente peso, presión arterial y niveles de glucosa y lípidos antes de iniciar el tratamiento farmacológico; posteriormente, dos veces al año después de los primeros 3 meses de tratamiento (Correll 2009) [A2].

En abril de 2011, los siguientes antipsicóticos atípicos fueron aprobados por la FDA para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia pediátrica: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y paliperidona. La eficacia de estos medicamentos ha sido investigada en diversos estudios (Correll 2011) [A2]. Específicamente, un estudio internacional multicéntrico de 6 semanas y con control de placebo mostró que aripiprazol (10 a 30 mg) (Findling 2008) [A2], olanzapina (2.5-20 mg) (Kryzhanovskaya 2009) [A2], quetiapina (400 u 800 mg) (Findling 2008) [A2], paliperidona (1.5 mg, 3 mg o 6 mg; 6 mg o 12 mg) (Singh 2010) [A2] y risperidona (1.3 mg o 4-6 mg) (Haas 2009) [A2] fueron superiores a placebo en mejorar el puntaje de síntomas positivos y negativos en la escala de PANSS en adolescentes de 13 a 17 años de edad.

Atípicos como olanzapina y risperidona deben ser los medicamentos de primera línea, dado que la esquizofrenia en niños y adolescentes se caracteriza por síntomas negativos, deficiencias cognitivas y sensibilidad a los efectos extrapiramidales, además de resistencia relativa a los antipsicóticos

cos tradicionales. El orden de tratamiento recomendado para niños con primer episodio de esquizofrenia es como sigue: primero un atípico, si la respuesta es inadecuada, cambiar a un atípico diferente o a un antipsicótico convencional; si la respuesta es aún inadecuada o los efectos secundarios son intolerables, entonces iniciar clozapina (Alaghband 1995) [B3], (Correll 2009) [A2].

Las intervenciones psicosociales pueden incluir terapia cognitivo-conductual dirigida a los síntomas, habilidades para resolver problemas y reducir el estrés, psicoeducación para el paciente y su familia, terapia familiar y de apoyo, y educación remedial.

En la edad pediátrica, sólo una minoría de casos de esquizofrenia logra una recuperación sintomática completa después del primer episodio psicótico. Los estudios de seguimiento a largo plazo muestran que el curso de la esquizofrenia de inicio en la niñez o la adolescencia, es típicamente crónico, sin remisión y con funcionamiento severamente deteriorado en la edad adulta (Alaghband 1995) [B3].

GÉNERO

Diferencias de género en esquizofrenia

Las diversas teorías acerca de las diferencias de género no necesariamente son incompatibles, dado que operan en distintos niveles y tiempos, y es probable que sean acumulativas.

Las razones del interés en las diferencias de género en el cerebro, son las siguientes:

- Entender cómo difieren la estructura y la función cerebral entre hombres y mujeres.
- El conocimiento de las diferencias en la morfología cerebral entre hombres y mujeres es crucial para controlar los efectos del sexo cuando se estudia la estructura y función cerebrales afectadas en un trastorno en particular. Por ejemplo, las alteraciones cerebrales identificadas en la esquizofrenia, las cuales tienden a ser más marcadas en hombres que en mujeres.
- La necesidad de entender cómo las diferencias de género interactúan con los diversos trastornos psiquiátricos en su fenomenología: presentación, curso, severidad, respuesta a tratamiento.

Dimorfismo sexual

En los seres humanos, el dimorfismo sexual se manifiesta en los siguientes niveles: genital, cerebral, neurobioquímico y conductual.

A nivel cerebral, los efectos del género sobre el mismo se deben estudiar desde una perspectiva del desarrollo a lo largo del ciclo vital.

Los síntomas psicóticos prolongados pueden tener efectos patológicos perdurables sobre el sustrato neuronal,

lo cual lleva a empeorar los resultados en el largo plazo (Hoffman 1993).

En las teorías al respecto, los estrógenos tienen un papel prominente, sea estructural, influenciando el dimorfismo sexual de las estructuras cerebrales, como la proliferación y poda neuronal, lateralización cerebral; o bien, funcional, modificando el funcionamiento de los neurotransmisores y el mejoramiento de la sintomatología psicótica.

A nivel neurobioquímico, los estrógenos ejercen efectos múltiples en sitios específicos sobre distintos sistemas de neurotransmisión:

- Aumentan la destrucción de la monoaminoxidasa, y de esa manera aumenta disponibilidad en el cerebro de serotonina y demás catecolaminas, incluida la noradrenalina.
- En la amígdala aumentan el recambio de serotonina.
- Sobre la dopamina modifican los receptores pre y post-sinápticos.
- Inducen a la acetilcolintransferasa con un efecto benéfico sobre la memoria.
- Tienen acción potenciadora sobre los aminoácidos excitadores como el glutamato y el aspartato.

Efecto estrogénico

Debido a su efecto predominantemente excitatorio, los estrógenos tienen un efecto proconvulsivante.

Además de sus efectos sobre los neurotransmisores, los estrógenos también aumentan el flujo sanguíneo cerebral, lo cual acelera el metabolismo y aumenta la eficiencia neuronal, estimulan el transporte y el metabolismo de la glucosa, por lo que existe una correlación positiva entre el nivel circulante de estrógenos con el aumento del estado de alerta, menor distractibilidad y disminución de tiempos de reacción en animales de laboratorio.

También se ha propuesto que influyen sobre los genes neurotróficos responsables del desarrollo: la migración, el crecimiento y la supervivencia neuronales; sobre la actividad antioxidante: la plasticidad sináptica, la neurodegeneración y la apoptosis secundaria a la falta de glucosa u otras causas tóxicas.

No solamente puede el sustrato estructural cerebral y su desarrollo diferencial ser más protector en las mujeres, sino que los estrógenos por sí mismos tienen efecto neuroprotector, habiendo sido demostrado que promueven la neurogénesis y la sinaptogénesis (Naftolin 1990), así como protegen contra la muerte neuronal (Chan 1996).

Ayudan a aumentar las conexiones neuronales. Si se produce una alteración en un nervio, reparan, retrasan o previenen la atrofia.

Ya que la mayoría de los enfermos con esquizofrenia se manifiestan después de la adolescencia, los procesos neuronales que ocurren durante la pubertad, incluyendo la poda sináptica intensiva, pueden jugar un papel significativo.

Los estrógenos afectan la poda sináptica de una manera sexualmente específica, y pueden contribuir a una poda menos aberrante en mujeres comparada contra los hombres.

Efecto progestágeno

En cuanto a la progesterona, las neuronas que responden a ella lo hacen a través del GABA y producen un efecto ansiolítico, aumentando también el umbral convulsivo. En síntesis, la influencia global de la progesterona sobre los neurotransmisores es disminución de la ansiedad, pero probablemente incrementa la depresión.

Ambas hormonas mantienen un balance, cuando éste se altera, contribuye (en personas vulnerables) al desarrollo de ansiedad o depresión.

Asociación entre estrógenos y trastornos psiquiátricos

Las hipótesis que tratan de explicar la asociación entre los estrógenos y los trastornos psiquiátricos han sido propuestas por Seeman:

- *Trastornos relacionados al neurodesarrollo.* Las mujeres están relativamente protegidas por los efectos organizacionales y activantes de las hormonas, hasta el inicio de la menopausia.
- *Trastornos neurodegenerativos.* La declinación en la producción de estrógenos durante la menopausia hace más susceptibles a las mujeres a los efectos del alcohol o de otras sustancias, y para desarrollar trastornos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer o la Enfermedad de Parkinson.
- *Trastornos inducidos por eventos estresantes.* Las mujeres son más susceptibles que los hombres en los años entre la pubertad y la menopausia, cuando los niveles hormonales fluctúan. Se encuentran protegidas durante el embarazo cuando los niveles se encuentran elevados.
- *Trastornos afectivos.* Las diferencias están determinadas por la forma en que se utilizan los servicios de salud, sesgo en las respuestas dadas en las entrevistas, sesgo en el diagnóstico y en el recuerdo, equivalentes depresivos, genéticas, endocrinas-hormonales, estatus social, exposición y vulnerabilidad a eventos adversos de la vida, apoyo social, cognoscitivos, desesperanza aprendida, cognoscitivos, estilos de respuesta.

Modelo del neurodesarrollo y esquizofrenia

Plantea la hipótesis de que la esquizofrenia tiene su origen durante el neurodesarrollo fetal, por lo que las diferencias de género en el desarrollo y la organización cerebral normal pueden ser relevantes para las diferencias de género descritas en la expresión de la esquizofrenia.

Estructura y esquizofrenia

Se ha identificado que las anomalías estructurales cerebrales, como el aumento en el tamaño de los ventrícu-

los y la disminución del volumen del hipocampo, parecen ser menos frecuentes en las mujeres que en los hombres (Castle).

Función y esquizofrenia

Se ha propuesto la hipótesis de que los estrógenos pueden jugar un papel protector. La presencia de estrógenos en la premenopausia aumenta el umbral de vulnerabilidad, mientras que su disminución después de la menopausia puede relacionarse a un aumento del riesgo de desarrollarla o de que el cuadro empeore. La evidencia de esta relación inversa parte de los estudios realizados sobre las fluctuaciones de los síntomas a lo largo del ciclo menstrual y de la vida reproductiva de las pacientes con esquizofrenia. La vulnerabilidad a la recaída aumenta en la fase del ciclo menstrual en que los estrógenos son bajos como en la fase premenstrual, el período postparto y la menopausia.

Tanto los síntomas positivos como los negativos empeoran cuando el nivel de estrógenos es bajo. Cuando son altos, como en el embarazo, los síntomas psicóticos son leves.

Neurodesarrollo y mielinización

Puesto que la mielinización en ciertas vías corticolímbicas no se completa hasta la adolescencia tardía (Benes 1989), la mielinización anormal puede ser otra fuente de defecto del neurodesarrollo que lleva a la esquizofrenia y sus diferencias de género.

Modelo evolutivo y esquizofrenia

Crow plantea una hipótesis general sobre la esquizofrenia recurriendo al modelo evolutivo, sugiriendo al gen que da origen al lenguaje, proponiendo una fisiopatología de los síntomas esquizofrénicos. Este gen sería responsable de las asimetrías hemisféricas y estaría igualmente relacionado con la diferenciación cerebral y las habilidades cognitivas según el género (McGlone 1980), y con las diferencias en el momento de la presentación de la enfermedad en el momento de presentación de la enfermedad entre hombres y mujeres (Hafner 1993).

Para Crow, este gen estaría ligado al cromosoma X. Diferentes estudios han encontrado una débil pero sugestiva evidencia de esta posible asociación (De Lisi 1994, Kim 1999). La elección del cromosoma X parte de la evidencia de que las translocaciones en este cromosoma constituyen uno de los principales cambios en la evolución genética de los primates, y más en concreto de nuestra diferencia con los chimpancés (Lambson 1992)

Medio ambiente y esquizofrenia

El cerebro es completamente plástico y responde tanto estructural como funcionalmente a las influencias del medio ambiente. De tal manera que una dificultad adicional para estudiar las diferencias de género en el cerebro humano, son las influencias del medio ambiente.

Los estresores psicosociales a lo largo de la vida pueden contribuir a la emergencia o al curso de la esquizofrenia. Los factores ambientales pueden alterar la estructura neuronal y funcional en cualquier momento.

El término “neurodinámico” se refiere al concepto de que en el corto plazo las redes neuronales procesan información de entrada proveniente del medio ambiente, produciendo salidas adaptativas, usando esta información en el largo plazo para modificar su propia organización (Hoffman 1993).

Género y manifestaciones clínicas en la esquizofrenia

Entre hombres y mujeres hay diferencias en la expresión de los síntomas y en el curso de la enfermedad.

Dado que no existen claras diferencias de género en la historia familiar, complicaciones obstétricas, anomalías físicas menores y discretos síntomas neurológicos, el modelo del neurodesarrollo de la esquizofrenia tiene un valor más prometedor para la mayoría de la esquizofrenia en ambos sexos.

Los hombres tienen un inicio consistentemente más temprano, un funcionamiento premórbido más pobre y diferentes predictores de comportamiento premórbido. Los síntomas negativos como el aislamiento social y el afecto aplanado son más comunes. Asimismo, muestran mayor déficit en síntomas cognitivos, con mayores anormalidades estructurales y neurofisiológicas en el cerebro. Sus familias son más críticas y las emociones expresadas tienen un mayor impacto negativo que en las mujeres.

En contraste, las mujeres tienen un curso más favorable que los hombres en el corto y mediano plazo, con menor abuso de sustancias y tabaco, menor tiempo de internamiento, menores rehospitalizaciones, mayor tiempo sin recaídas y, por lo tanto, mejor ajuste social. Tiende a ser más benigna, con síntomas más leves en los primeros años de la enfermedad, pero al pasar los años los síntomas psicóticos se tornan más severos en las mujeres, y en los hombres tienden a disminuir.

Las mujeres despliegan más síntomas afectivos, alucinaciones auditivas e ideas delirantes de persecución con una mayor y más rápida respuesta a los antipsicóticos en el período premenopáusico, pero con incremento de los efectos adversos.

El que la esquizofrenia inicie en las mujeres casi diez años después que en los hombres, les permite a ellas un mejor funcionamiento premórbido, con la posibilidad de estudiar, trabajar, casarse y tener hijos, antes del inicio de la enfermedad.

La evolución de la esquizofrenia con hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas puede explicar la aparente mayor prevalencia en los hombres, inicia más temprano, entre los 18 y 25 años; en las mujeres, entre los 25 y 35 años.

15% de las mujeres presentan otro pico en la edad de inicio a los 40 años. La de inicio tardío, que empieza después de los 45 años, es más frecuente en las mujeres.

Diferencias de género y tratamiento

En cuanto al tratamiento, las mujeres necesitan dosis menores de antipsicóticos y responden más rápido y mejor que los hombres. Esta diferencia va desapareciendo o revierte con la edad.

Se ha propuesto que los estrógenos pueden tener un efecto parecido a los antipsicóticos. Las mujeres hospitalizadas con esquizofrenia requieren dosis menores de antipsicóticos cuando sus niveles de estrógenos son altos, de lo que se concluye que un aumento en los niveles de estrógenos aumenta la respuesta terapéutica.

Los antipsicóticos aumentan los niveles de prolactina, la que a su vez inhibe la liberación de estrógenos.

Conclusiones

Aunque pareciera como si la investigación y la teoría con respecto a las diferencias de género en la esquizofrenia divergen, es importante considerar su último potencial de convergencia.

El grado de confluencia en la presentación de la esquizofrenia en los géneros es mayor que las diferencias, lo cual aumenta la dificultad de examinar las diferencias de género, lo que explica los resultados controversiales de muchos estudios.

No obstante, la evidencia disponible apoya diferencias significativas de género en la esquizofrenia, y éstas podrían ser consideradas tanto en el diagnóstico como en el manejo de los pacientes.

Es probable que la combinación de hormonas sexuales y las diferencias psicosociales de género finalmente medien la expresión de las diferencias de género en la esquizofrenia (Hafner 1988, 1998).

Son necesarios más estudios en esta área, con la esperanza de desarrollar estrategias individualizadas de mejoría, prevención y tratamiento para un trastorno que permanece sin dilucidar en su causa, y devastador en sus manifestaciones, tanto en hombres como en mujeres (Leung y Chue 2000). Por lo pronto, es clara la importancia de la optimización del tratamiento, tanto farmacológico como psicosocial.

IMAGENOLOGÍA

Las técnicas de imagenología cerebral desarrolladas a finales del siglo XX se han convertido en una de las avenidas científicas más importantes en el estudio de la esquizofrenia. Éstas incluyen técnicas de medicina nuclear que per-

miten medir el metabolismo y/o el flujo sanguíneo cerebral (por ejemplo, PET y SPECT), así como técnicas de resonancia magnética nuclear que permiten medir:

1. La actividad cerebral relacionada a eventos cognoscitivos, emocionales y conductuales (resonancia magnética funcional).
2. La concentración de metabolitos cerebrales (espectroscopia por resonancia magnética).
3. La integridad de la sustancia blanca cerebral (imagenología mediante la técnica conocida como tensor de difusión).

Por citar las empleadas con mayor frecuencia y que cuentan con mayor validez científica. Estas técnicas han permitido explorar las posibles respuestas a diversos problemas científicos en el campo de la esquizofrenia, por ejemplo:

1. Las anomalías estructurales en la esquizofrenia.
2. Los cambios cerebrales que anteceden el diagnóstico de esquizofrenia.
3. Los cambios cerebrales progresivos en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia.
4. La relación entre anomalías cerebrales y el pronóstico de la esquizofrenia.
5. La relación entre anomalías de la función cerebral, el funcionamiento cognoscitivo y la presencia de síntomas característicos de la esquizofrenia.
6. Los cambios estructurales, bioquímicos y funcionales que ocurren durante el tratamiento médico.

En el presente capítulo no se abordarán todos los temas a profundidad, por limitaciones del espacio editorial; solamente se citarán algunos de los estudios más importantes en el campo que permiten explorar, ante todo, el problema de las alteraciones estructurales de la esquizofrenia.

Imágenes estructurales del sistema nervioso en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Anomalías estructurales en la sustancia gris en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Los estudios de imágenes estructurales del sistema nervioso han confirmado algunos de los hallazgos neuroanatómicos previamente planteados por estudios de neuropatología, incluyendo un mayor tamaño de los ventrículos cerebrales y un menor tamaño del volumen cerebral global (Wright IC 2000), así como la hipótesis de una falla en los procesos de especialización hemisférica que se relacionan con la lateralidad manual y la asimetría anatómica entre hemisferios cerebrales (Sommer 2001). Esta asimetría entre hemisferios es particularmente notable en la región del planum temporale, donde se puede observar desde las semanas 29-31 de gestación, por lo cual su anomalía se considera indicativa de una alteración prenatal en el neu-

rodesarrollo. Otro hallazgo comúnmente reportado en pacientes con esquizofrenia, presente hasta en el 92% de los estudios de neuroimagen, es la presencia de cavum septi pellucidum. El septum pellucidum es una membrana con forma triangular que separa los dos cuerpos frontales de los ventrículos laterales. La formación de una cavidad o espacio en esta membrana generalmente refleja anomalías en el desarrollo de estructuras que rodean al septum pellucidum, por ejemplo, el cuerpo calloso o los hipocampos (Shenton 2001) (cuadro 12).

En relación con regiones específicas de la corteza cerebral, un estudio de meta-análisis (Honea 2005) revisó 15 estudios de imagenología por resonancia magnética, publicados entre 1999 y 2004, los cuales emplearon la técnica conocida como morfometría basada en voxels, la cual permite detectar diferencias entre grupos en relación a volumen o la densidad de la masa cerebral. Las regiones cerebrales encontradas con deficiencias de volumen cerebral al menos el 50% de los estudios, fueron las siguientes:

1. Lóbulo temporal medial izquierdo
2. Giro temporal superior izquierdo
3. Giro frontal medial izquierdo
4. Giro frontal medial izquierdo
5. Giro parahipocampal izquierdo
6. Giro temporal superior derecho

En general, estos estudios apoyan la hipótesis previamente sugerida (Crow 1997) de una falla en los mecanismos de lateralización hemisférica como una base neurobiológica relevante en el génesis de la esquizofrenia, si bien hay evidencia consistente acerca de una deficiencia bilateral de volumen en el giro temporal superior. Por otra parte, hay que enfatizar que este meta-análisis no descarta la existencia de deficiencias en otras regiones, simplemente enfatiza las regiones donde los hallazgos de anomalía estructural han sido más consistentes. Por ejemplo, hay un moderado acuerdo con respecto a deficiencias de volumen en el estriado y el tálamo (Honea 2005), y un bajo acuerdo con respecto a la existencia de anomalías en el cerebelo (Honea 2005). La heterogeneidad de los resultados parece deberse a diferencias metodológicas, así como a la heterogeneidad propia de la esquizofrenia, los diferentes estadios del trastorno, y el empleo o no de medicamentos antipsicóticos.

Anomalías estructurales en la sustancia blanca en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Otro tema cardinal relacionado con anomalías neuroanatómicas en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia, se refiere a la conectividad cerebral, es decir, los tractos de sustancia blanca que comunican y permiten la integración de módulos cerebrales. Algunos autores plantean que los síntomas cardinales de la esquizofrenia, según la descripción de Kurt Schneider (experiencias de control y reemplazo de la voluntad, alucinaciones audioverbales de voces que comen-

Cuadro 12. Alteraciones estructurales en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Categoría anatómica	Técnica	Estructuras alteradas en forma consistente entre diferentes estudios
Encéfalo en su conjunto	Volumetría por IRM	
Sistema ventricular	1. Índice de Evans en TC 2. Volumetría por IRM	
Estructuras de sustancia gris	Volumetría por IRM	1. Lóbulo temporal medial izquierdo 2. Giro temporal superior izquierdo 3. Giro frontal medial izquierdo 4. Giro frontal medial izquierdo 5. Giro parahipocampal izquierdo 6. Giro temporal superior derecho
Estructuras de sustancia blanca	Imagenología por tensor de difusión mediante RM	1. Fascículo del cíngulo 2. Fascículo uncinado 3. Fascículo arcuato

tan entre sí, etc.) pueden ser explicados en base a fenómenos de desconexión (Stephan). Estudios clásicos ya habían mostrado una reducción en el volumen del cuerpo calloso en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Woodruff 1995), lo cual teóricamente puede significar una limitación en la comunicación interhemisférica. Una técnica especialmente útil para estudiar este problema es la imagenología por resonancia magnética mediante tensor de difusión, la cual permite obtener una medida de integridad de la sustancia blanca, conocida como fracción de anisotropía. Una revisión de los estudios de resonancia magnética por tensor de difusión en años recientes reunió 18 estudios, los cuales muestran alteraciones consistentes en los siguientes tractos (Kubicki 2007) (cuadro 12):

1. Fascículo uncinado, el cual conecta estructuras ventrales del lóbulo frontal y el lóbulo temporal. Hay evidencia de que este fascículo se encuentra alterado desde las etapas tempranas de la esquizofrenia (Kawashima 2009). Asimismo, la deficiencia en la integridad de esta estructura de sustancia blanca se ha asociado con deficiencias en la memoria episódica (Nestor 2008).
2. El fascículo del cíngulo, el cual conecta estructuras del lóbulo frontal en sus porciones ventromediales y del prosencéfalo basal, con las cortezas anterior, media y posterior del giro del cíngulo, y así mismo con el giro parahipocampal y la formación del hipocampo. Este fascículo ha sido encontrado con deficiencias estructurales en el hemisferio izquierdo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, lo cual se asocia a su vez con alteraciones en redes atencionales (Nestor 2007). Así mismo, las deficiencias en la integridad del fascículo del cíngulo se asocian con fallas en la función ejecutiva (Nestor 2008).
3. El fascículo arcuato, que conecta estructuras corticales de los lóbulos temporal y parietal, dedicadas a la recepción e interpretación del lenguaje (área de Wernicke),

con las regiones frontales relacionadas con la expresión del lenguaje (área de Broca). Este fascículo ha sido encontrado con reducción en la fracción de anisotropía en el lóbulo frontal izquierdo, lo cual podría afectar la descarga corolatoria de señales neurales, desde regiones frontales de iniciación del discurso hacia regiones de la corteza auditiva. Esta falla en la descarga corolatoria podría asociarse a su vez con la generación de alucinaciones auditivas (Abdul-Rahma 2012).

Los hallazgos previamente mencionados apoyan la hipótesis de una extensa desconexión de módulos cerebrales en las cortezas frontal y temporal que podrían ocasionar fallas en la transmisión de información, y que podrían estar relacionadas con deficiencias en el monitoreo de las fuentes de información (Stephan), lo cual a su vez se asociaría con una pérdida subjetiva de la sensación de agencia o autoría (agency) y de la sensación de pertenencia o propiedad (ownership); estas fallas podrían explicar al menos parcialmente algunos de los síntomas de primer rango de Kurt Schneider para el diagnóstico de esquizofrenia:

- a) Las alucinaciones auditivas podrían resultar de fallas en la transmisión de información desde el área de Broca hacia regiones de automonitoreo en cortezas posteriores (por ejemplo a nivel del cíngulo posterior); es decir, actividad verbal autogenerada (tal y como sucede en procesos de discurso encubierto o pensamiento verbal), es reconocida erróneamente como generada por una fuente externa.
- b) Las experiencias de control y remplazo de la voluntad podrían resultar así mismo de fallas en la transmisión de la información desde regiones frontales y del giro del cíngulo hacia regiones de automonitoreo en cortezas posteriores (por ejemplo, en la corteza del cíngulo posterior); es decir, actividad intencional autogenerada para la activación de programas motores es reconocida erróneamente como generada por una fuente externa.

Imágenes funcionales en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Resonancia magnética funcional (cuadro 13)

La resonancia magnética funcional se basa principalmente en la técnica conocida como BOLD (por sus siglas en inglés: Blood Oxygen Level Dependent), la cual permite medir la activación cerebral regional relacionada con tareas cognitivas, emocionales o conductuales de diversa índole, a partir de las propiedades magnéticas de la hemoglobina y la desoxihemoglobina. Durante la activación neuronal que hace posible la realización de las tareas, los cambios en la perfusión cerebral provocan un aumento en las concentraciones de desoxihemoglobina, lo cual a vez provoca cambios magnéticos asociados específicamente con la región cerebral activada. Estos cambios magnéticos regionales pueden registrarse mediante el equipo de la resonancia magnética y formar imágenes mediante procedimientos de cómputo. Ahora bien, esta herramienta se ha convertido en una aliada fundamental de la investigación neurocientífica de la esquizofrenia, debido a que pueden establecerse correlaciones con funciones cognitivas, procesos emocionales y estados mentales patológicos como las alucinaciones o los delirios. Es imposible realizar un resumen breve de los avances en este campo, pero al menos deben

destacarse algunos resultados consistentes y con alto valor heurístico:

- a) Alucinaciones audioverbales: se ha encontrado una menor activación en el giro temporal superior en respuesta a los estímulos auditivos durante el acontecimiento de alucinaciones auditivas (Kindermann 1997). Por otra parte, un estudio mostró que los pacientes que experimentan alucinaciones audioverbales generan mayor actividad cerebral en el área de Broca (Raji 2009) lo cual se relaciona con investigaciones previas que muestran subvocalizaciones producidas por el propio paciente mientras “percibe” voces que considera ajenas. El estudio de Raji mostró también que los pacientes consideraban “real” la experiencia de la alucinación audioverbal cuando se activaba el núcleo accumbens, y se desactivaba la corteza del cíngulo posterior. Durante el acontecimiento de alucinaciones auditivas se ha observado un aumento de activación de la corteza insular (Nagai 2007).
- b) Función ejecutiva: se ha observado una menor activación de la corteza prefrontal dorsolateral durante tareas cognitivas complejas como la fluidez verbal (Kindermann 1997), en paradigmas como el SET test, en el cual el sujeto debe generar listas de palabras relacionadas con una categoría semántica (por ejemplo, una lista de ciudades) o fonológica (por ejemplo, palabras que ini-

Cuadro 13

Categoría funcional	Técnica	Hallazgos principales
Flujo sanguíneo cerebral	PET	Los síntomas negativos afectivos y cognoscitivos, así como la desorganización conceptual, se relacionan con una perfusión cerebral alterada en la corteza prefrontal. Los síntomas positivos como las alucinaciones y los delirios se asocian con perfusión cerebral alterada en el lóbulo temporal medial.
Distribución de dopamina	PET	Contenido anormal de dopamina en la corteza prefrontal, el giro anterior del cíngulo y el hipocampo.
Distribución del receptor D2	PET	Incremento en la densidad de receptores D2 en el estriado.
Activación cerebral relacionada a alucinaciones audioverbales	IRM funcional técnica de BOLD	1. Menor activación en el giro temporal superior en respuesta a los estímulos auditivos. 2. Mayor actividad cerebral en el área de Broca. Los pacientes consideran “real” la experiencia de la alucinación cuando se activa el núcleo accumbens y se desactiva la corteza del cíngulo posterior. 3. Aumento de activación de la corteza insular.
Activación cerebral relacionada a disfunción ejecutiva	IRM funcional técnica de BOLD	1. Menor activación de la corteza prefrontal dorsolateral durante tareas cognitivas complejas como la fluidez verbal. 2. El tálamo presenta una reducción en la activación durante tareas ejecutivas que requieren memoria de trabajo y atención selectiva. Activación reducida en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la corteza rostral/dorsal del cíngulo anterior, y el tálamo izquierdo.
Activación cerebral relacionada a ideación delirante	IRM funcional técnica de BOLD	1. Alteraciones en la conectividad entre la corteza prefrontal derecha y otras áreas frontales. 2. Mayor activación de la amígdala del lóbulo temporal en pacientes con sintomatología psicótica positiva.
Activación cerebral relacionada a procesamiento emocional anormal	IRM funcional técnica de BOLD	Reducción en la activación durante la presentación de estímulos emocionales.

cian con la letra T). Estas tareas implican memoria de trabajo, resistencia a la interferencia, memoria semántica, acceso lexical y en general el hallazgo de hipofrontalidad durante tareas cognoscitivas, se considera uno de los más consistentes en la investigación de la esquizofrenia (Ramírez 2004). Asimismo, se ha observado que el tálamo presenta una reducción en la activación durante tareas ejecutivas que requieren memoria de trabajo y atención selectiva (Byne 2009). Un meta-análisis acerca de la función ejecutiva en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia analizó 41 estudios, y concluyó que en estudios de resonancia magnética funcional que la función ejecutiva se relaciona con la activación de la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza del cíngulo anterior y el tálamo. Con respecto a la esquizofrenia, el meta-análisis concluyó que los pacientes con este diagnóstico muestran una activación reducida en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la corteza rostral/dorsal del cíngulo anterior y el tálamo izquierdo (Minzenberg 2009).

- c) Ideación delirante y percepción distorsionada del ambiente externo: alteraciones en la conectividad entre la corteza prefrontal derecha y otras áreas frontales (Salgado-Pineda 2007). Asimismo se ha observado mayor activación de la amígdala del lóbulo temporal en pacientes con sintomatología psicótica positiva (Aleman 2005).
- d) Procesamiento emocional: Se ha observado que ante la presentación de estímulos emocionales, la amígdala presenta una reducción en la activación en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Aleman 2005).

Tomografía por emisión de positrones (cuadro 13)

Las investigaciones realizadas con tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) permiten evaluar el metabolismo cerebral y los patrones de flujo sanguíneo cerebral regional, ya sea en reposo o durante tareas cognoscitivas, así como los patrones de distribución de radiofármacos en el cerebro, y su interacción con receptores y proteínas transportadoras de diferentes sistemas de neurotransmisión.

Estudios clásicos realizados con PET (Liddle 1992), mostraron una correlación interesante entre patrones sindromáticos y patrones de flujo sanguíneo cerebral regional en la siguiente forma:

- a) El patrón sindromático de pobreza psicomotora, que incluye síntomas negativos afectivos y cognoscitivos, se relacionó con una perfusión cerebral alterada en la corteza prefrontal.
- b) El patrón sindromático de desorganización, que incluye síntomas como la desorganización conceptual, se asoció asimismo con una perfusión cerebral alterada en la corteza prefrontal.
- c) El patrón sindromático de distorsión de la realidad, que incluye síntomas positivos como las alucinaciones y los

delirios, se asoció con una perfusión cerebral alterada en el lóbulo temporal medial.

Un estudio de revisión (Patel 2010) relacionado con pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se concentró en el uso de trazadores de PET y en el modelamiento cinético para identificar anomalías cerebrales regionales. La revisión concluyó:

- a) Diversos trazadores han sido usados, incluyendo 11C, 15O-agua, 18F-fallypride, y L-3,4-dihidroxi-6-18F-fluorofenilalanina (18F-FDOPA).
- b) Los hallazgos más consistentes muestran diferencias entre controles y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con respecto al contenido de dopamina en la corteza prefrontal, el giro anterior del cíngulo, y el hipocampo. Asimismo, se confirma un incremento en la densidad de receptores D2 en el estriado.

CLINIMETRÍA

La evaluación del diagnóstico o de la psicopatología mediante instrumentos estandarizados, hoy en día es imprescindible. En la mayor parte de situaciones clínicas, la evaluación estandarizada es conveniente y de gran utilidad. No obstante, en ningún caso debe sustituir a la exploración clínica, al contrario, complementarla (Lara 1995).

Aun cuando el empleo de escalas de evaluación no es indispensable, para una buena valoración, su empleo es de creciente utilidad y proporciona un tipo de información que otros profesionales pueden seguir fácilmente. Las escalas de evaluación son un instrumento útil para transmitir la información psicopatológica y para estandarizar un lenguaje clínico común. Los principales objetivos de la cuantificación de síntomas son:

- 1) Evaluar la intensidad de los síntomas
- 2) Ayudar en la administración de tratamientos específicos/diferenciales
- 3) Controlar el grado de respuesta al tratamiento
- 4) Evaluar con más detalle y precisión cierto tipo de síntomas
- 5) Ayudar en la clarificación del diagnóstico
- 6) Monitorizar la evolución natural de la enfermedad

Existe una gran variedad de escalas que se han empleado en la esquizofrenia, desde las que hacen mención a la psicopatología general, o aquellas que siguen a listas de síntomas específicos (Vázquez 1993).

Desde la descripción de Demencia precoz por Kraepelin, considerado el punto de partida de la psiquiatría moderna, se han intentado identificar un grupo de síntomas que diagnostiquen de forma fiable este trastorno. Existen numerosos instrumentos diagnósticos (entrevistas estructuradas) para disminuir las variaciones en el reporte clínico y reducir el

Cuadro 14. Principales instrumentos diagnósticos utilizados en el paciente con esquizofrenia (Lara 1995, Vázquez 1993, Rubinson 1991, García 2011)

Nombre del instrumento	Autor	Datos de validación al castellano	Características
Diagnostic Interview Schedule (DIS)	Robins y cols., 1981	Bravo y cols., 1987	General
Composite International Diagnostic Interview (CIDI)	Robins y cols., 1988		General
Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)	Robins y Spitzer y cols., 1992. 1988	Torrens y cols., 2004	General
Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)	Wing y cols., 1990	Vázquez Barquero y cols., 1993	General
MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI)	Sheehan y cols., 1997	Ferrando y cols., 1998	General
Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)	Endicott y Spitzer, 1978		Escala de Psicosis
Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH)	Andreasen, 1987		Escala de Psicosis
Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)	Kay y cols., 1987		Escala de Esquizofrenia
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	Overall y Gorham, 1963	Sánchez, 2005	Escala de Esquizofrenia
Scales for the Assessment of Positive and Negative Symptoms (SAPS, SANS)	Andreasen, 1984	Peralta y cols., 1995 Vázquez Barquero y cols., 1996	Escala de Esquizofrenia

sesgo del entrevistador (confiabilidad), así como instrumentos o escalas que evalúan síntomas o situaciones específicas.

Instrumentos de evaluación en esquizofrenia

El empleo de una escala determinada dependerá de los objetivos clínicos relevantes. Las que se describen más adelante han sido elegidas en función de la importancia científica y frecuencia de empleo:

Instrumentos diagnósticos (cuadro 14)

El diagnóstico de esquizofrenia mediante entrevistas estructuradas tiene una limitada aplicación en la práctica clínica debido al tiempo que requieren para su administración. Herramientas de aprendizaje sobre cómo explorar los síntomas pueden ser utilizadas como apoyo diagnóstico, y algunas de ellas para la evaluación psicopatológica. Su principal ventaja es que reducen la varianza de información diagnóstica, ya que uniforman tanto las fuentes de información como el tipo y número de síntomas evaluados (Rubinson 1991). Las entrevistas estructuradas para el diagnóstico se pueden clasificar en generales, de psicosis y de esquizofrenia. En el cuadro siguiente se describen las principales entrevistas, acompañadas del autor, las características de la misma y su validación al castellano (García 2011).

Escalas de síntomas específicos y otros aspectos relacionados con la enfermedad

Por su propia especificidad, estas escalas no son de utilidad general. Sin embargo, cuando se emplean en pacientes en

los que nos interese evaluar más específicamente un grupo de síntomas, son muy útiles al aumentar el poder descriptivo. Seguidamente se describen aquellas escalas que más se emplean en la evaluación de un determinado síntoma o grupo de síntomas, así como aquellos instrumentos que aporten concepciones originales en la evaluación psicopatológica.

Síntomas prodrómicos

La esquizofrenia, al ser una enfermedad devastadora, requiere un diagnóstico oportuno con el propósito de hacer una intervención temprana y efectiva desde el primer brote psicótico o, incluso, antes. Por este motivo, los esfuerzos recientes van encaminados a la evaluación de los síntomas prodrómicos mediante instrumentos estandarizados dirigidos a detectar la presencia de síntomas específicos tempranos o los síndromes prodrómicos en sí.

Dos escalas que evalúan síntomas prodrómicos específicos son: el Thinking and Perceptual Style Questionnaire (TPSQ), diseñado por Linscott en 2004 y validado por Fonseca-Pedrero y cols., en el 2007; fue diseñado para evaluar la esquizotipia, característica de personalidad que formaría parte del espectro esquizofrénico (Linscott 2004); y la Launay-Slade Hallucination Scale-Revised, LSHS-R fue desarrollada por Bentall y Slade en 1985, basándose en la presunción de que las experiencias alucinatorias son parte del continuo funcionamiento normal-psicosis; fue validada por Fonseca-Pedrero en el 2010 (Fonseca 2007, 2010).

Las escalas que evalúan el síndrome prodrómico en sí mismo son: Structures Interview for Prodromal Status

(SIPS), desarrollada por Miller y McGlashan en el 2001. Se trata de una entrevista semiestructurada que sirve para diferenciar entre los síndromes prodrómicos y la psicosis u otros fenómenos clínicos, y así detectar a los sujetos con riesgo inminente de desarrollar psicosis; y la Scale of Prodromal Symptoms (SOPS), de los mismos autores, fue desarrollada para evaluar la presencia e intensidad de signos y síntomas prodrómicos de la esquizofrenia (García 2011, Miller 2003).

Ideas delirantes

Existen numerosas escalas de evaluación de los delirios que se basan en la descripción más o menos extensa de las experiencias delirantes con base en su contenido. Estas escalas no aportan ventajas substanciales con respecto a la SAPS (cuadro mostrado anteriormente), en la que los delirios están relativamente bien recogidos por su contenido.

Una aproximación distinta de la evaluación de las experiencias delirantes por su contenido, está representada por la evaluación de dimensiones de la experiencia delirante. Kendler y cols., en 1983 elaboraron un instrumento para la evaluación de 5 dimensiones de los delirios (extensión, carácter extraño, sistematización e implicación) (Kendler 1983). En la misma línea de pensamiento, Garety y Hemsley en 1987 diseñaron una escala con 11 características o dimensiones de la experiencia delirante que son evaluadas por el propio paciente (Garety 1987). La concepción multidimensional tiene implicaciones para la conceptualización de la estructura de la idea delirante, el curso temporal y la resolución de la experiencia psicótica.

Alucinaciones

Al igual que lo que ocurre con las ideas delirantes, la sola descripción de los trastornos de la percepción atendiendo a la modalidad sensorial afectada, es insuficiente para capturar la complejidad de las alucinaciones. Se han desarrollado diversos procedimientos para la evaluación de los trastornos perceptivos a un nivel más fino y multidimensional como el Mental Health Research Institute Unusual Perceptions Schedule (MUPS) de Carter y cols. (1995); o el estudio Oulis y cols., de 1995.

Uno de los ejemplos más interesantes de esta aproximación está representado por la escala de alucinaciones de Chen y Berrios (1996). Estos autores han elaborado una escala, que además del tipo de modalidad sensorial, evalúa 11 características de las alucinaciones. La estructura de los síntomas se evalúa de forma complementaria a la del contenido, configurando un modelo multidimensional que puede variar de síntoma a síntoma.

Trastornos formales del pensamiento

Existen varias escalas para la evaluación de este tipo de síntomas, pero la más empleada y estudiada es la escala T.L.C. (Thought, Language, and Communication Scale) de

Andreasen. Esta escala consta de 18 ítems que corresponden con descripciones clásicas de los trastornos formales del pensamiento (Andersen 1979). Existen tanto una traducción al español realizada por Obiols en 1985, así como un estudio de validación en España realizada por Peralta en 1992 (Obiols 1985, Peralta 1992).

Síntomas negativos

Como consecuencia del interés por este tipo de síntomas, se han desarrollado varias escalas para su evaluación. Con mucho, la SANS es la más empleada, habiéndose convertido en la de referencia (Andreasen 1984). Otras escalas son la Scale for Emotional Blunting (SEB) de Abrams y Taylor, diseñada en 1978 (Lewine 1983), la Negative Symptom Rating Scale (NSRS), de Lager y cols. (1985) y la Negative Symptoms Assessment (NSA) de Raskin y cols. (1993). Existen escalas de síntomas negativos derivadas del CPRS (Lindström 1996), del Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP), y del Present State Examination (PSE) (Häfner 2006). Un enfoque distinto en la evaluación y diagnóstico del síndrome negativo ha sido desarrollado por Carpenter al diferenciar entre síntomas negativos primarios y secundarios, y entre transitorios y persistentes (Carpenter 1988). Cuando los síntomas negativos son primarios (no debidos a depresión, acinesia por neurolepticos o privación social) y persistentes (presentes durante al menos un año) conforman un síndrome deficitario. Este síndrome es definido de manera categorial (presente vs ausente), e independiente de la presencia de síntomas positivos. Con el objeto de valorar con más precisión y fiabilidad los síntomas negativos del síndrome deficitario, han desarrollado el Schedule for the Deficit Syndrome (SDS); sin embargo, la diferenciación entre síntomas negativos primarios y secundarios aún no ha sido definida de forma satisfactoria (Kirkpatrick 1989).

Síntomas catatónicos

Hasta muy recientemente no se disponía de instrumentos estandarizados para la evaluación específica de estos síntomas. Rosebush y cols., operaron los síntomas motores descritos por Kahlbaum, y elaboraron criterios para el diagnóstico categorial del síndrome catatónico (Rosebush 1990). A finales del siglo XX, Bush en 1996 y Bräuning en 1998, desarrollaron dos escalas que contienen, respectivamente; 23 y 21 síntomas catatónicos (Bush 1996, Bräuning 1998). Probablemente la escala más completa de síntomas catatónicos es la escala modificada de Rogers que evalúa 36 síntomas catatónicos. Consta de dos subescalas que tienen por objeto la diferenciación entre síntomas motores secundarios a los neurolepticos y síntomas catatónicos primarios. De esta última escala existe una traducción al español. Hasta la fecha, y dado que las escalas disponibles no han sido extensivamente utilizadas, no existen datos comparativos sobre qué escala es la más apropiada para la evaluación de los síntomas catatónicos.

Síntomas depresivos

Los síntomas depresivos son evaluados con diferente grado de amplitud por las escalas BPRS, PANSS y de Krawiecka. En la esquizofrenia se ha utilizado con relativa frecuencia la escala de Hamilton para la depresión, y en menor medida la de Montgomery-Asberg. Estas escalas, sin embargo, tienen el inconveniente de que se componen de síntomas como inhibición motora, apatía, anhedonia y disminución de las relaciones sociales, todos los cuales se solapan con los síntomas negativos. Por esta razón, Addington y cols., en 1992 desarrollaron la escala de Calgary, siendo hasta ahora la única escala de depresión específicamente diseñada para su empleo en pacientes con esquizofrenia. Esta escala se compone fundamentalmente de síntomas cognitivos de la depresión, y ha demostrado la ausencia de solapamiento con los síntomas negativos. Existen varias traducciones de esta escala al español. Probablemente esta escala es la más apropiada para la evaluación de los síntomas depresivos en la esquizofrenia (Addington 1992).

Experiencias subjetivas

Además de los delirios y alucinaciones, en la esquizofrenia existe gran variedad de síntomas subjetivos o trastornos de la experiencia que son frecuentes en las diferentes fases de la enfermedad. La mayoría de estos síntomas son experiencias de tipo cognitivo de áreas tales como la pérdida de control, de percepción, de lenguaje, de pensamiento, motricidad, de automatismo y la sobreestimulación sensorial. Si no son explorados activamente, estos síntomas raramente son referidos por los pacientes de forma espontánea, por lo que deben ser evaluados mediante instrumentos estandarizados. Existen numerosas escalas para la evaluación de estos síntomas, como la Brief Assessment of cognition in schizophrenia BACS

(Peralta 1994). Por su valor descriptivo destaca el Inventario Psicopatológico de Frankfurt, que ha sido empleado con relativa frecuencia en países hispanoparlantes (Jimeno 1996).

Falta de conciencia de enfermedad

Los tres principales componentes de la falta de conciencia de enfermedad (falta de conciencia de enfermedad propiamente dicha, la falta de conciencia de síntomas individuales, y el rechazo al tratamiento), se pueden evaluar mediante los tres ítems correspondientes del AMDP. Davis en 1990 desarrolló una escala semiestructurada para la evaluación específica de estos tres aspectos de la conciencia de enfermedad (David 1990). En la década de los noventa se elaboraron numerosas escalas, entre las que destaca por su amplitud la Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). Esta escala tiene la ventaja de ofrecer una detallada descripción de la falta de conciencia, tanto de la enfermedad como de síntomas individuales. Su principal inconveniente es que requiere un elevado tiempo de aplicación (Amador 1993).

Otro instrumento útil y específico para evaluar el rechazo al tratamiento es el Drug Attitude Inventory (DAI), de Hogan, el cual evalúa la respuesta subjetiva a los neurolepticos. Fue validado en español por Robles-García en el 2004 (Hogan 1983).

Por último, existe una escala para valorar la funcionalidad en el paciente con esquizofrenia: Personal and Social Performance Scale (PSP), diseñada por Morosini y cols., en el 2000, la cual permite valorar niveles bajos de funcionamiento social, su calificación está basada en el juicio clínico con puntuaciones de 0 a 100, evalúa actividades socialmente útiles, las relaciones personales y sociales, cuidado de sí mismo y el comportamiento perturbador y agresivo (Morosini 2000).